



(43) 国際公開日
2002 年 1 月 24 日 (24.01.2002)

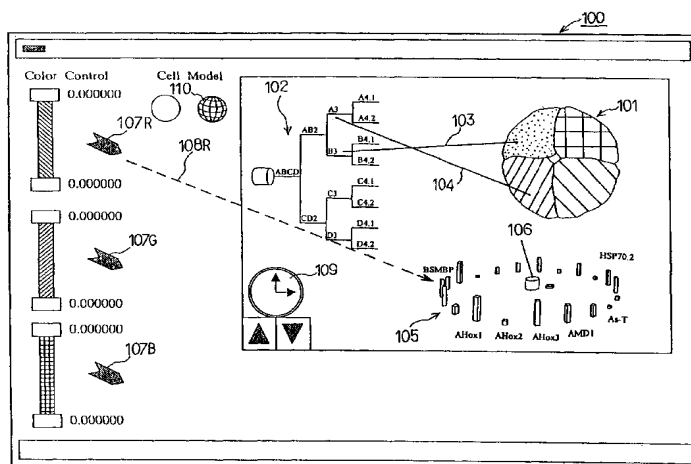
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/07100 A1

- | | | |
|--|----------------------------|---|
| (51) 国際特許分類 ⁷⁾ :
17/30, 19/00, C12M 1/00 | G06T 15/00, G06F | (TANAKA, Yuzuru) [JP/JP]; 〒064-0952 北海道札幌市中央区宮の森2条13丁目 2番36号 Hokkaido (JP). 岡山利次 (OKAYAMA, Toshitsugu) [JP/JP]; 〒413-0033 静岡県熱海市熱海1739番地の34 1211号室 Shizuoka (JP). |
| (21) 国際出願番号: | PCT/JP01/06087 | |
| (22) 国際出願日: | 2001 年7 月13 日 (13.07.2001) | (74) 代理人: 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo (JP). |
| (25) 国際出願の言語: | 日本語 | |
| (26) 国際公開の言語: | 日本語 | (81) 指定国 (国内): US. |
| (30) 優先権データ:
特願2000-213106 2000 年7 月13 日 (13.07.2000) JP
特願2001-25933 2001 年2 月1 日 (01.02.2001) JP | | (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). |
| (71) 出願人 および
(72) 発明者: 五條堀孝 (GOJOBORI, Takashi) [JP/JP]; 〒411-0026 静岡県三島市東壱町田10番地の2 Shizuoka (JP). | | 添付公開書類:
— 国際調査報告書 |
| (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 謙 | | 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。 |

(54) Title: METHOD, SYSTEM AND PROGRAM OF INDICATING EXPRESSION PHENOMENON OF BIOSYSTEM

(54) 発明の名称: 生命体の発現現象表示方法およびシステム並びにプログラム



(S7) Abstract: An expression indication system whereby gene expression data are indicated (printed) in time series in a visually or intuitively perceivable manner to thereby support workers for the convenient clarification of a gene network mechanism. This system is provided with a memory means of memorizing the expression data in per cell or site with time axis, and a processing means of visualizing and indicating the gene expression phenomenon on a monitor. It involves the step of indicating the biosystem shape at the cell or site under the observation of the expression phenomenon as a three-dimensional image on a monitor, the step of setting a three-dimensional eye point for observing the gene expression phenomenon on the biosystem shape thus indicated, and the step of forming a three-dimensional expression phenomenon image on the eye point thus set or on a fixed eye point and indicating the image in a monochromatic or multichromatic gradation depending on the expression frequency at the corresponding cell or site.

〔続葉有〕



WO 02/07100 A1



(57) 要約:

時系列に起きている遺伝子発現の情報を視覚や直感に訴える形式で表示(印刷)し、研究者が遺伝子ネットワーク機構の解明を容易に行なうのを支援する発現現象表示方法である。細胞単位または部位単位に発現データを時間軸に沿って記憶した記憶手段と、遺伝子の発現現象を可視化して表示画面に表示させる処理手段とを具備し、発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状を3次元画像として表示画面に表示するステップと、表示された生命体形状における遺伝子の発現現象を観察する3次元空間上の視点を設定するステップと、設定された視点または固定視点での3次元発現現象画像を生成し、当該細胞または部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示するステップとを備える。

明 細 書

生命体の発現現象表示方法およびシステム並びにプログラム

技術分野

本発明は、1種以上の生命体の遺伝子（核酸配列、アミノ酸配列、又はそれらの誘導物質）の発現現象を3次元画像として可視化表示（または可視化印刷）する生命体の発現現象表示方法およびシステム並びにプログラムに関する。

背景技術

生命体における遺伝子発現の解明は、病気の発生の機構の解明、新薬の開発から食品工学等に至るまで応用科学における最も基本的な課題であるが、特定の一現象についても多くの遺伝子が関与し、各遺伝子間で複雑なネットワークを構成することが知られている。

このネットワークは、局所的な同一の組織内だけで起こっているのではなく、隣接する組織への化学物質等刺激の伝達によって3次元空間上に経時的に構成される。

一方、実験的に観測できるデータは、ある時系列の一時点における、各組織の各細胞におけるそれら遺伝子発現頻度という別々のデータである。

従来、生命体の発現プロファイルの解析には、個々に分離した細胞ないし組織の標本中の発現物質頻度（発現している分子数）を計測し、それを単体のデータや平面的な表形式データとしてだけ取り扱っており、それに対する解析システムとしては、ある組織、ある遺伝子の時系列の変化をそれぞれ単独でグラフ化するととどまり、座標次元を縮退させた空間上への写像として発現現象を観測するというものであった。

このような解析システムまたは方法によると、各細胞、各組織が近接する情報を加味する手段は全くなく、たとえ隣接する細胞で発現した遺伝子Aが別の組織の遺伝子Bを誘起して発現させている場合にでも、多くの中の1つとしてデータ

上の相関は認められるが、それらの間の関連性を発見することは極めて難しいという問題がある。

すなわち、空間情報、近接情報等の要因の影響を加味せず、なおかつ3次元画像上で観察者の連想を喚起するような可視化技法を伴わない解析法では、生データから直接発現の連携機構を解明することは極めて困難である。この欠点を補う手法として、データの解析を通してではなく、直接に実体生物に対して観測を行なう生体内（インビボ）の染色実験がある。

これは、解析しようとする遺伝子のDNAに直接に標識でマーキングした相補鎖DNAをハイブリダイズさせ、その標識の強度で発現の頻度を可視化する手法である。この手法を用いれば、視点を変えることで生体内での発現の3次元的な様子を観察することができる。

しかしながら、前記の生体内の染色実験法によれば、1発現DNAあるいは検出しようとする複数の発現DNAの組あたり毎回実験処理が必要であること、さらには、染色実験に向くのは標識が透過光源によって観測できる半透明の線虫やクマムシのような原始的な生物に限られてしまい、人体を含む高等生物の発現情報の解析には適用不可能であり、高等生物の遺伝子発現のネットワーク機構を解明することができないという問題があった。

本発明は、このような従来技術の問題点に鑑みなされたもので、時系列に起きている遺伝子発現の情報を研究者の視覚や直感に訴える形式で表示（印刷）し、研究者が遺伝子ネットワーク機構の解明を容易に行なうのを支援することができる生命体の発現現象表示方法およびシステムを提供することを目的とする。

発明の開示

前記目的を達成するため、本発明では、生命体の細胞単位または部位単位にその形状データおよび遺伝子の発現の程度に関する発現データを時間軸に沿って記憶した記憶手段と、該記憶手段に記憶された前記形状データおよび発現データを取得し、遺伝子の発現現象を可視化して表示画面に表示させる処理手段とを具備し、発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状を3次元画像として表示画

面に表示する第1のステップと、表示された生命体形状における遺伝子の発現現象を観察する3次元空間上の視点を設定する第2のステップと、当該生命体形状における細胞または部位の遺伝子発現データを前記記憶手段から読み出し、前記第2のステップで設定された視点または固定視点での3次元発現現象画像を生成し、当該細胞または部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示する第3のステップとを備えることを特徴とする。

また、遺伝子発現の胚発生に伴う細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの3次元発現現象画像の変化を動画として表示することを特徴とする。

また、生命体の外部刺激に対する細胞または部位の形状の変化または自己の生命活動に対する細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの3次元発現現象画像の変化を動画として表示することを特徴とする。

また、2種以上の生命体の細胞または部位単位の3次元発現現象画像を並列表示することを特徴とする。

また、2種以上の生命体の細胞または部位単位の3次元発現現象画像を比較し、両者の類似部分を予め設定した表示形式で可視化表示することを特徴とする。

また、観察対象の細胞または部位の発現データをそのデータ値に応じた3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として表示することを特徴とする。

また、2種以上の細胞または部位の発現データをそれらのデータ値に応じた3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として並列表示することを特徴とする。

また、表示された3次元発現現象画像を3次元空間上で指定された平面ないし曲面で仮想的に切断し、その切断面における発現現象画像を表示することを特徴とする。

また、表示された3次元発現現象画像上における細胞または部位の指定操作に対し、指定された細胞または部位で発現している遺伝子情報をテキスト表示また

はグラフィックス表示することを特徴とする。

また、3次元発現現象画像と胚発生の系譜図（木構造）とを連携させて表示することを特徴とする。

また、前記系譜図上の細胞の指定操作に対し、指定された細胞の3次元発現現象画像を表示することを特徴とする。

また、前記系譜図上の細胞の指定操作に対し、指定された細胞の分化前後の3次元発現現象画像を表示することを特徴とする。

また、前記系譜図上の細胞の指定操作に対し、指定された細胞の発現データをテキスト表示またはグラフィックス表示することを特徴とする。

また、3次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示することを特徴とする。

また、2種以上の細胞または部位での遺伝子の3次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示することを特徴とする。

また、本発明のシステムは、生命体の細胞単位または部位単位にその形状データを時間軸に沿って記憶した第1の記憶手段と、遺伝子の発現の程度に関する発現データを時間軸に沿って記憶した第2の記憶手段と、前記第1の記憶手段に記憶された前記形状データを取得し、発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状を3次元画像として表示画面に表示する第1の処理手段と、表示された生命体形状における発現現象を観察する3次元空間上の視点を設定する視点設定手段と、当該生命体形状における細胞または部位の遺伝子発現データを前記第2の記憶手段から読み出し、前記視点設定手段で設定された視点または固定視点での3次元発現現象画像を生成し、当該細胞または部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示する第2の処理手段とを備えることを特徴とする。

また、前記第1および第2の記憶手段を管理するコンピュータと、前記第1および第2の処理手段を備えるコンピュータとがネットワーク接続された別々のコンピュータで構成されていることを特徴とする。

また、前記第2の記憶手段を備えるコンピュータと、前記第1の記憶手段並び

に前記第 1 および第 2 の処理手段を備えるコンピュータとがネットワーク接続された別々のコンピュータで構成されていることを特徴とする。

また、前記第 1 および前記第 2 の記憶手段、前記第 1 および第 2 の処理手段を同一のコンピュータが保持またはネットワーク接続された複数のコンピュータが分散して保持していることを特徴とする。

さらに、ネットワーク接続されたクライアントコンピュータとサーバコンピュータとを備え、クライアントコンピュータからの要求に応じて、遺伝子の発現現象を当該クライアントコンピュータの表示画面に可視化して表示させるシステムであって、前記サーバコンピュータが、生命体の細胞単位または部位単位にその形状データを時間軸に沿って記憶した第 1 の記憶手段と、遺伝子の発現の程度に関する発現データを時間軸に沿って記憶した第 2 の記憶手段と、前記クライアントコンピュータから要求された生命体の前記形状データを前記第 1 の記憶手段から取得し、発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状の 3 次元画像を生成し、要求元のクライアントコンピュータに返信する第 1 の処理手段と、前記クライアントコンピュータから生命体形状における発現現象を観察する 3 次元空間上の視点に関する情報を受け、クライアントコンピュータに送信した 3 次元画像の生命体形状における細胞または部位の遺伝子発現データを前記第 2 の記憶手段から取得し、前記視点に関する情報で指定された視点または固定視点での単色ないし多色で多階調の 3 次元発現現象画像を生成し、要求元のクライアントコンピュータに返信する第 2 の処理手段とを備え、前記クライアントコンピュータが、観察対象の生命体を指定する第 1 の指定手段と、発現現象を観察する 3 次元空間上の視点を指定する第 2 の指定手段と、前記サーバコンピュータから受信した生命体形状の 3 次元画像および 3 次元発現現象画像を表示する表示手段とを備えることを特徴とする。

そして、前記第 1 および第 2 の記憶手段のいずれか一方または両方が前記サーバコンピュータとは異なるサーバコンピュータに付属して構成されていることを特徴とする。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の発現現象表示方法による表示例を示す図である。

図 2 は、本発明を適用したシステムの実施形態を示す構成図である。

図 3 は、遺伝子データベースの構成を示す図である。

図 4 は、細胞形状データベースの構成を示す図である。

図 5 は、形状データおよび遺伝子地図テーブルの構成を示す図である。

図 6 は、発現現象表示処理のメインフローを示すフローチャートである。

図 7 は、個々の対象（生物）の表示機能のフローを示すフローチャートである。

図 8 は、3次元形状ステージ変更処理の詳細を示すフローチャートである。

図 9 は、卵割遷移木ステージ変更処理の詳細を示すフローチャートである。

図 10 は、卵割遷移木表示モード変更処理の詳細を示すフローチャートである。

図 11 は、RGB色と遺伝子対応付け処理の詳細を示すフローチャートである。

図 12 は、遺伝子地図表示処理の詳細を示すフローチャートである。

図 13 は、指定した細胞の発現プロファイル表示処理の詳細を示すフローチャートである。

図 14 は、指定した切断面での断面表示処理の詳細を示すフローチャートである。

図 15 は、3次元形状表示の視点変更処理の詳細を示すフローチャートである。

図 16 は、3次元形状表示処理の詳細を示すフローチャートである。

図 17 は、卵割遷移木の表示処理の詳細を示すフローチャートである。

図 18 は、卵割遷移木表示処理のうちステージを進める卵割遷移木UPの処理を示すフローチャートである。

図 19 は、卵割遷移木表示機能のうちステージを戻す卵割遷移木DOWNの処理を示すフローチャートである。

図 20 は、卵割遷移木表示機能のうち卵割遷移木を再描画する卵割遷移木KEEPの処理を示すフローチャートである。

図 21 は、細胞形状表示モジュールの処理を示すフローチャートである。

図 22 は、複数生物の発生における類似性を観察するための処理を示すフロー

チャートである。

図 2 3 は、4 種類以上の遺伝子について発現プロファイルの類似度を色で表現する機能を説明する図である。

図 2 4 は、2 種以上の細胞または部位での遺伝子の 3 次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示する処理を示すフローチャートである。

図 2 5 は、2 種以上の細胞または部位での遺伝子の 3 次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示する処理を示すフローチャートである。

図 2 6 は、生命体における部位の遺伝子の 3 次元発現現象画像を設定された視点または固定視点で生成し、当該部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示した例を示す図である。

図 2 7 は、遺伝子発現の胚発生に伴う細胞（または部位）の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの 3 次元発現現象画像の変化を動画として表示した例を示す図である。

図 2 8 は、生命体の外部刺激に対する細胞または部位の形状の変化または自己の生命活動に対する細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの 3 次元発現現象画像の変化を動画として表示した例を示す図である。

図 2 9 は、2 種以上の生命体の細胞または部位単位の 3 次元発現現象画像を並列表示した例を示す図である。

図 3 0 は、2 種以上の生命体の細胞または部位単位の 3 次元発現現象画像を比較し、両者の類似部分を予め設定した表示形式で可視化表示する例を示す図である。

図 3 1 は、観察対象の細胞または部位の発現データをそのデータ値に応じた 3 原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として表示した例を示す図である。

図 3 2 は、2 種以上の細胞または部位の発現データをそれらのデータ値に応じ

た3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として並列表示した例を示す図である。

図33は、3次元発現現象画像を3次元空間上で指定された平面ないし曲面で仮想的に切断し、その切断面における発現現象画像を表示した例を示す図である。

図34は、3次元発現現象画像上における細胞または部位の指定操作に対し、指定された細胞または部位で発現している遺伝子情報をグラフィックス表示した例を示す図である。

図35は、図34の円柱グラフに代えて、遺伝子名と発現頻度から成る遺伝子情報をテキスト表示した例を示す図である。

図36は、3次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示する例を示す図である。

図37は、受精卵の発生のシミュレーションシステムの応用例を説明する図である。

図38は、本発明を適用したシステムの他の実施形態を示す構成図である。

図39は、本発明を適用したシステムのさらに他の実施形態を示す構成図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

初めに本発明を生物の発生のシミュレーションとして実施した例を示し、その後生物の組織等への拡張について説明する。

図1は、本発明の発現現象表示方法による一表示例を示すものであり、表示画面100のほぼ中央に生命体である受精卵（図は8細胞）の3次元形状101が表示されている。この受精卵の3次元形状101は、卵割のステージを指定することによってそのステージにおける形状に遷移する。102は卵割の遷移を樹状に表した卵割遷移木であり、この卵割遷移木102のノード（ABCD, AB2, CD2など）は細胞に対応し、細胞が卵割によりどのように分裂していくかを示している。表示された3次元形状101を構成する各細胞と卵割遷移木102の各ノードとは

対応するもの同士が線 1 0 3, 1 0 4 によって結ばれ、細胞とノードとの関係が明示される。

また、卵割遷移木 1 0 2 のステージをマウスクリック操作等によって指定することにより、そのステージまでの卵割の遷移過程における受精卵の 3 次元形状 1 0 1 が別画面あるいは同一画面に並列に表示される。ここで、ステージとは、個体の発生過程における各段階のことであり、この実施形態では卵割の各段階を表している。また、卵割遷移木 1 0 2 のノードをマウス操作等によって指定すると、受精卵の 3 次元形状 1 0 1 の表示がそのステージにおける 3 次元形状に変化する。ここで、卵割遷移木 1 0 2 は根から葉までの高さが高くなると葉の階層付近では表示幅が不足して 1 つの画面内表示することが困難になる。これを解決するため本実施形態では、位置階層ごとにノードを広げる面を $\pi/2$ ずらす機能を有している。

受精卵の 3 次元形状 1 0 1 及び卵割遷移木 1 0 2 は、細胞を指定するときのユーザインタフェース (UI) として用いられる。3 次元形状 1 0 1 または卵割遷移木 1 0 2 で 1 つの細胞をマウス操作等によって指定すると、その細胞の遺伝子プロファイル (Gene List) 1 0 5 が円柱グラフとして表示される。本例では、画面を有効に利用するために、円柱グラフは図示のように円周上に並べて表示するようにし、円柱グラフはこの円周上において任意の位置に回転させて表示可能になっている。遺伝子プロファイル 1 0 5 中において遺伝子の名称を表す文字 (Ahox1, AMD1, As-T など) が重なり合っで見難い場合には、円柱グラフの回転中心 1 0 6 を左方向にクリック操作することにより円柱グラフを時計回りに回転させるか、右方向にクリック操作することにより反時計回りに回転させ、回転円周上の左右端付近に注目する遺伝子名称を表示させ、確認することができる。

1 0 7 R ~ 1 0 7 B は 3 つの遺伝子の遺伝子プロファイルを色で表示するために各遺伝子に 3 原色の R (赤), G (緑), B (青) を割り当てるためのユーザインタフェースとなるアイコンであり、上から順に R, G, B に対応している。この鎌型のアイコン 1 0 7 R ~ 1 0 7 B と遺伝子プロファイル 1 0 5 の円柱グラフの各円柱をマウス操作によって線で結ぶことにより、その円柱グラフに対応す

る遺伝子名称に色を割り当てることができる。例えば、Rのアイコン107Rと遺伝子名称BSMBPの円柱グラフとを線108Rによって結ぶことにより、遺伝子名称BSMBPに赤の表示色を割り当てることができる。このようにして割り当てた遺伝子名はアイコン107Rの近傍に文字表示される。このような遺伝子名称毎に表示色を割り当てる機能を設けたことにより、3種類の遺伝子の発現度に比例した量をR、G、Bの輝度に置換した色で、3次元形状表示および卵割遷移木のノードを表示することができる。

図2は、本発明を適用した遺伝子発現現象表示システムの実施形態の構成を示すブロック図であり、キーボード202、マウス(ポインティングデバイス)203、表示装置204が接続されたコンピュータ201と、遺伝子データベース(DB)205、細胞形状データベース(DB)206とを備えている。これらのデータベース205、206はコンピュータ201からアクセス可能であれば、いずれか一方または両方がコンピュータ201から離れた位置に設置されていてもよい。コンピュータ201と離れた位置に設置されている場合は、ネットワークあるいはインターネットを通じてアクセスするように構成される。

コンピュータ201は、IntelligentBoxという3次元グラフィック処理・表示のプラットフォーム2011上に生物シミュレーションプログラム2012及び遺伝子DB205のアクセスのためのDBアクセスプログラム2013を実装した構成になっている。なお、IntelligentBoxについては文献：岡田義広、田中譲

対話型3Dソフトウェア構築システム-IntelligentBox-「コンピュータソフトウェア」Vol.12, No.4(1995)pp.84-94, 日本ソフトウェア科学会やYoshihiro Okada and Yuzuru Tanaka, IntelligentBox: A Constructive Visual Software Development System Interactive 3D Graphics Applications, Proceedings of the Computer Animation 1995 Conference, IEEE, Computer Societyや岡田義広 3次元ソフトウェア開発システムIntelligentBoxにおける協調操作環境の実現 「コンピュータソフトウェア」Vol.14, No.1 (1997)、pp.3-14, 日本ソフトウェア科学会やYoshihiro Okada and Yuzuru Tanaka, Collaborative Environments of Intelligent Box for Distributed 3D Graphic Applications, Proceedings of

the Computer Animation '97, IEEE Computer Societyに詳述されている。3次元グラフィックスの処理・表示に関しては全面的にこのIntelligentBoxシステムに拠っているため、その部分の処理について本実施形態での説明は省略する。

図3～図5は、遺伝子データベース(DB)205の構造を示したものであり、遺伝子データベース205には遺伝子プロファイルテーブル301や卵割テーブル302をはじめとして、遺伝子名や細胞IDをキーとして遺伝子や細胞についての情報を得ることのできる各種のテーブルが格納されている。図3では、遺伝子プロファイルテーブル301と卵割テーブル302を図示している。

図3(a)に示す遺伝子プロファイルテーブル301は、細胞ID3011、当該細胞中のn個の「遺伝子1」～「遺伝子n」の発現程度のデータ3012～301nを細胞ID別に、かつ時間軸に沿って記憶した構造である。また、図3(b)に示す卵割テーブル302は、細胞ID3021、分裂ステージ3022、「子細胞ID1」3023、「子細胞ID2」3024を細胞ID別に記憶した構造である。

一方、細胞形状データベース206には、図4及び図5に示すように、細胞形状テーブル303、部位形状テーブル304、遺伝子地図テーブル305が格納されている。

細胞形状テーブル303は、図4(a)に示すように、細胞ID3031、形状データID3032を細胞ID別に記憶する構造であり、細胞ID3031によって当該細胞の3次元形状を表すポリゴンデータ(形状データ)3033を検索し、細胞ID3031によって特定される細胞の3次元形状を表示可能なようにしている。

例えば、細胞ID=Aの細胞Aの形状は形状データID=S1で表現され、その形状データは拡張子“dat”を付加したファイルS1.datに保持されるようになっている。

なお、観察対象の部位に多数の細胞が含まれているような場合には、図4(b)に示すように、部位ID3041別に、当該部位を構成する複数の部位形状データID3042、当該部位に含まれる細胞の細胞ID3043、細胞形状データ

3 0 4 4 を 1 組とするデータを肺、肝臓等の各部位毎に複数組記憶した部位形状テーブル 3 0 4 が記憶され、部位 I D 3 0 4 1 によって部位形状データ 3 0 4 5 を検索し、観察部位全体の 3 次元形状を表示し、さらに当該部位内に存在する複数の細胞の形状データ 3 0 4 6 を細胞形状データ I D 3 0 4 4 によって検索し、観察部位内の各細胞の形状と発現頻度を表示可能になっている。図 4 (b) の例では、肺の部位を構成する細胞が A, B, C, …で構成され、それらの細胞の形状データが“q1.dat”, “q2.dat”, …といったファイルに格納されていることを示している。

部位または細胞の形状データは、3 次元物体の形状を表現するデータであり、その表現形式としては公知のデータ形式である D X F, I G E S, V R M L, O B J などが挙げられる。

本実施形態では、物体の形状を図 5 (a) に示すように多面体で近似する。図 5 (a) において、3 0 4 7 は 3 次元空間内に配置された 6 面体であり、①～⑤ は頂点番号である。3 0 4 8 は多面体 3 0 4 7 の形状データであり、VERTICES... ENDでは全頂点の 3 次元座標を規定し、各頂点①～⑤の 3 次元座標を頂点番号とともに並べる。また、FACES ... END には、各面を構成する頂点を規定し、多面体の各面について、その面を構成する頂点番号を、多面体の中心に向かって反時計回りに並べる。例えば、<1, 2, 3>は、頂点①②③から構成される。

なお、他にも、数学的な方程式を用いて曲面によって近似する方式が考えられる。

また、1 つの染色体には複数の遺伝子が含まれるので、1 つの染色体について各遺伝子の存在位置を示す遺伝子地図を表すことができるが、各遺伝子が遺伝子地図上のどの位置に存在するかを表示させる場合には、図 5 (b) に示すように、染色体 N o. 3 0 5 1 別に、当該染色体中に存在する遺伝子 I D と位置データとから成る遺伝子位置情報 3 0 5 2 ～ 3 0 5 n を記憶した遺伝子地図テーブル 3 0 5 が設けられ、染色体毎の遺伝子地図データ 3 0 5 6 を検索し、その遺伝子地図データ 3 0 5 6 で示される遺伝子地図を表示し、当該地図上に、各遺伝子の位置を表示可能なようになっている。

ここで、遺伝子の位置とは、遺伝子地図上の距離に基づいて配置された遺伝子の場所を表す指標である。遺伝子距離とは、遺伝子地図上において交差率の実験的測定から求められる古典的な遺伝的距離（センチモルガンないし交差単位で表現される距離）、あるいは染色体全長のゲノム配列に対して、その該当する特定の遺伝子をコードしている配列を割り出して、その位置を分子生物学的に求める二つの定義があるが、どちらの場合も染色体上での該当遺伝子の場所を定量的に表すという点で同一の概念であり、線形の地図の上での遺伝子の場所を特定するものとなるものである。

図6は、図2のシステムにおける処理の概要を示すメインフロー図である。まず、ステップ601で観察者または実験者に表示対象（生命体）のID（例えば細胞ID）をキーボード202から入力させるか、またはシステムの終了を入力させる。ステップ602でそれを判定し、システムの終了が入力された場合には、全ての処理を終了する。しかし、何らかの生命体（例えば細胞あるいは生命体の部位）のID入力された場合には、ステップ603～604で対象生命体の表示処理を起動し、ステップ601に戻る。この場合、n個の生命体が指定された場合には、n個の表示処理が並列に起動され、同時にn個の生命体の3次元形状を表示する処理を行う。

図7は、個々の生命体の発現現象を表示する処理を機能別に示したフローチャートである。ステップ701でまず対象生命体の「ステージ0」の3次元立体形状を表示する。次にステップ702で卵割遷移木を、これも「ステージ0」の状態を表示する。そして、ステップ703で観察者または実験者に表示形態を指定する操作を行わせる。この場合の指定操作には、次の（1）～（8）のものがある。

（1）3次元形状表示のステージ変更

これには卵割のステージを1段階進める（UP）、1段階戻す（DOWN）及び卵割遷移木のノードを指定することにより直接ステージを指定する方法の3つがある。詳しい処理は結合子「A」705から図8に示す。

（2）卵割遷移木のステージ変更

卵割遷移木のステージ変更についてはステージを1段階進める（UP）と1段階戻す（DOWN）の2通りである。詳しい処理は結合子706から図9に示す。

（3）卵割遷移木の表示モードの変更

卵割遷移木は前述したように1平面上に表示する2次元表示と、2つの直交する平面上に1階層毎に交互に表示する3次元表示がある。これを変更する操作である。詳しい処理は結合子707から図10に示す。

（4）RGB－遺伝子対応付け

3つの遺伝子についての発現プロファイルを見るためのRGB－遺伝子対応付けを行なう。詳しい処理は結合子708から図11に示す。

（5）遺伝子地図表示のON／OFF切り替え

遺伝子の地図上に、指定した細胞中での各遺伝子の発現頻度を輝度情報として表示することの表示／非表示の切り替えを行う。詳しい処理は結合子709から図12に示す。

（6）発現プロファイルの表示

3次元形状表示または卵割遷移木のノードを指定することにより、細胞を特定し、そこでの発現プロファイルを円柱グラフとして表示する。詳しい処理は結合子710から図13に示す。

（7）断面表示のON／OFF切り替え及び断面変更

3次元形状表示の断面を表示するか否かの切り替え及び断面の変更を行う。詳しい処理は結合子711から図14に示す。

（8）視点変更

3次元表示の視点を変更し、3次元形状表示をさまざまな角度や大きさで観察することができるようにする。詳しい処理は結合子712から図15に示す。

以上の処理がそれぞれ終了すると、結合子713に戻り、操作で終了が選ばれらると全ての処理を終了する。

以下、各表示処理の詳細を説明する。

まず、図8を用いて3次元形状ステージ変更処理の詳細を説明する。ここでは、3次元形状表示のステージを1段階ずつ進めるあるいは戻す操作をする。卵割遷

移木において任意のステージをマウス操作によって指定すると、3次元形状表示を任意のステージのものに変更することができる。まず、ステップ801で操作がステージのUP、DOWN又は卵割遷移木からの直接ステージ指定かを判定する。ステージのUPであった場合は、ステップ802で現表示ステージが最終ステージ(Max)か否かをチェックし、もし最終ステージであった場合はステップ809に飛ぶ。そうでなければ、ステップ805で3次元形状表示処理をUPでコールする。

DOWNであった場合は、ステップ803で現表示ステージが最初のステージ(0)か否かをチェックし、もし最初のステージであった場合はステップ809に飛ぶ。そうでなければステップ806で3次元形状表示をDOWNでコールする。

卵割遷移木から直接にステージが指定された場合、本実施の形態では一度に指定のステージを変更するのではなく、途中のステージを1ステージずつ表示しながら目的のステージに至る。ステップ804で現在のステージと目的のステージを比較して現在のステージが小さかったらステップ807で3次元形状表示をUPでコールする。ステップ804で現在のステージの方が大きかったらステップ808で3次元形状表示をDOWNでコールする。

以上の処理が終わった後、ステップ809に進み、断面表示をしているか否かの判定を行う。断面表示をしていた場合、ステップ810で切断面と新たに表示された3次元形状の各細胞の交面により切り取られる形状を求め、ステップ811でそれを切断面表示ウィンドウに表示し、結合子812から図7に戻る。しかし、断面表示をしていなければ何も処理をせずに結合子812から図7に戻る。

次に、図9を用いて卵割遷移木ステージ変更処理について説明する。ここでは卵割遷移木のリーフステージを1段階進めるあるいは戻す操作をする。ステップ901で操作がUPまたはDOWNのどちらであるかを判定する。UPであった場合は、ステップ902で現在のリーフステージが最終ステージ(Max)か否かをチェックし、もし最終ステージであった場合は結合子906から図7に戻る。そうでなければステップ903で卵割遷移木表示処理をUPでコールし、結合子

906から図7に戻る。

DOWNであった場合は、ステップ904で現在のリーフステージが最初のステージ(0)か否かをチェックし、もし最初のステージであった場合は結合子906から図7に戻る。そうでなければ、ステップ905で卵割遷移木表示処理をDOWNでコールし、結合子906から図7に戻る。

次に、図10を用いて卵割遷移木表示モード変更処理について説明する。ここでは卵割遷移木の表示モードを切り替えて再描画する。ステップ1001で現在の卵割遷移木の表示モードが2次元または3次元のどちらかを判定する。2次元であった場合、ステップ1002で大域変数の卵割遷移木表示モードに「3次元」を格納し、「3次元」であった場合ステップ1003で大域変数の卵割遷移木表示モードに「2次元」(2D)を格納する。その後ステップ1004で卵割遷移木表示をKEEPでコールし、結合子1005で図7に戻る。

次に、図11を用いてRGB-遺伝子対応付け処理について説明する。ここでは高々3つの遺伝子にR、G、Bの色を割り当てた後、すべての細胞を再描画し、卵割遷移木も再描画し、再描画時に彩色する。ステップ1101でR、G、Bと遺伝子の対応付けが現状と異なるかどうかチェックし、現状と同じならば結合子1107から図7に戻る。現状と異なっていれば、ステップ1102で変数「細胞」に1つ目の細胞IDを格納し、ステップ1103でそれを引数として細胞形状表示処理をコールする。ステップ1104で「細胞」が処理の最後の細胞かどうか判定し、まだ最後でなかったならば、ステップ1105で次の細胞IDを「細胞」に格納してステップ1103に戻る。最後の細胞であった場合は、ステップ1106で卵割遷移木表示処理をKEEPでコールし、卵割遷移木を再描画した後、結合子1107から図7に戻る。

次に図12を用いて遺伝子地図表示処理について説明する。ここでは指定の細胞中の発現プロファイルに基づき発現度に比例した輝度で遺伝子地図上にその遺伝子を表示する。

まずステップ1201で操作がOFFであったか細胞の指定であったかをチェックし、OFFの場合はステップ1207で遺伝子地図表示ウィンドウを閉じて

結合子 1 2 0 8 から図 7 に戻る。一方、細胞指定であった場合は、ステップ 1 2 0 2 で遺伝子表示ウィンドウが開いているか否か確認し、開いていない場合はステップ 1 2 0 4 で遺伝子地図表示ウィンドウを開く。開いていた場合には、ステップ 1 2 0 3 で遺伝子 DB 2 0 5 から、指定の細胞中の遺伝子発現プロファイルを取得する。続くステップ 1 2 0 5 で発現頻度に比例した輝度を各遺伝子に割り当て、ステップ 1 2 0 6 で遺伝子地図上に表示し、結合子 1 2 0 8 より図 7 に戻る。

次に図 1 3 を用いて指定した細胞の発現プロファイル表示処理について説明する。ここでは 3 次元形状の細胞あるいは卵割遷移木のノードをマウスでクリックすることにより細胞を指定し、その細胞での発現プロファイルを表示する。

まず、ステップ 1 3 0 1 で細胞をマウス操作によって指定する。続くステップ 1 3 0 2 で、選択した細胞について、対応する 3 次元形状と卵割遷移木のノードを線で結ぶ。ステップ 1 3 0 3 で遺伝子 DB 2 0 5 から指定の細胞の発現プロファイルを取得する。この発現プロファイルをステップ 1 3 0 4 で 3 次元円柱グラフに表示する。また、同じデータをステップ 1 3 0 5 で表形式で表示し、結合子 1 3 0 6 より図 7 に戻る。

次に、図 1 4 を用いて指定した細胞の発現プロファイル表示処理について説明する。ここでは 3 次元形状の細胞についてその断面を表示する。まず、ステップ 1 4 0 1 で断面表示を始めるか (ON)、終了するか (OFF)、又は断面の変更を行うか (変更) を入力させる。ステップ 1 4 0 2 でそれを判定し、OFF の場合はステップ 1 4 0 9 で切断面表示ウィンドウを閉じ、結合子 1 4 1 0 より図 7 に戻る。

変更の場合はステップ 1 4 0 3 で切断面表示ウィンドウの現表示内容をクリアし、ステップ 1 4 0 4 で 3 次元形状を切断している平面を削除し、ステップ 1 4 0 5 に進む。ON の場合はそのままステップ 1 4 0 5 に進む。ここで観察者は切断平面を指定するために 3 次元形状表示の画面上に 2 点を指定し、線分を引く。ステップ 1 4 0 6 でこの線分を含む、画面と垂直な平面を生成する。ステップ 1 4 0 7 で、この生成した面と各細胞との交面により切り取られる形状を求め、ス

ステップ 1 4 0 8 で各細胞の切断面形状をそれぞれの細胞の現表示色で切断面表示ウィンドウに表示した後、結合子 1 4 1 0 より図 7 に戻る。

次に、図 1 5 を用いて 3 次元形状表示の視点変更処理について説明する。3 次元形状表示の視点の変更については、本実施形態のプラットフォームになっている IntelligentBox の機能に全面的に依存して処理する（ステップ 1 5 0 1）が、ここでは説明を省略する。

次に、図 1 6 を用いて 3 次元形状表示処理について詳細に説明する。この 3 次元形状表示処理は主に図 8 のフローチャートに示した処理からコールされている。3 次元形状表示処理には初期状態である「ステージ 0」の表示と、ステージの UP/DOWN を制御する機能がある。個々の細胞の描画については別モジュールを起動して処理している。

まず、ステップ 1 6 0 1 で引数のステージ遷移をチェックし、「ステージ 0」の表示指定であった場合には、ステップ 1 6 1 9 で「ステージ 0」の細胞 ID を引数として細胞形状表示処理をコールして終了する。

ステップ 1 6 0 1 で UP であった場合には、ステップ 1 6 0 2 で変数「細胞」に 1 つ目の細胞の細胞 ID を格納し、ステップ 1 6 0 3 で遺伝子 DB 2 0 5 中の細胞卵割テーブル 3 0 2 から 1 つ目の細胞の細胞 ID に対応する分裂ステージ 3 0 2 2、「子細胞 ID 1」3 0 2 3、「子細胞 ID 2」3 0 2 4 から成る卵割情報を取得する。続くステップ 1 6 0 5 でこのステージアップで当該細胞の分裂が起こるか否かを判定し、分裂が起こる場合はステップ 1 6 0 6 と 1 6 0 7 で 2 つの子細胞（ID 1，ID 2）について細胞形状表示処理をコールする。そしてステップ 1 6 0 8 で自分（子細胞の親）の 3 次元形状表示を削除し、ステップ 1 6 0 9 に進む。なお、当該ステージで細胞の分裂が起こるか否かは、図 3 の卵割テーブル 3 0 2 における分裂ステージ 3 0 2 2 のデータによって分かる。

ステップ 1 6 0 5 で分裂が起こらないことが判明した場合には、ステップ 1 6 0 9 に進み、現処理細胞が処理上最後の細胞か否かを判断し、最後の細胞ではなかった場合はステップ 1 6 1 0 で「細胞」変数に次の細胞の ID を格納の後ステップ 1 6 0 3 に戻る。

ステップ1601でステージ遷移がDOWNであった場合、ステップ1611で変数「細胞」に1つ目の細胞の細胞IDを格納し、ステップ1612で遺伝子発現DB205の細胞卵割テーブル302から1つ目の細胞の細胞IDに対応する「分裂ステージ」3022、「子細胞ID1」3023、「子細胞ID2」3024から成る卵割情報を得る。続くステップ1613でこのステージダウンで当該細胞が統合されるか否かを判定する。統合されるか否かは、図3の卵割テーブル302における分裂ステージ3022のデータによって分かる。統合される場合はステップ1614で既に兄弟細胞により親細胞が表示済みになっているか否かを判定し、未表示であった場合はステップ1615で親細胞の細胞IDを引数として細胞形状表示処理をコールする。そしてステップ1616に進む。

ステップ1613で統合しない場合はステップ1617に進む。ステップ1614で既に親細胞が表示済みであった場合は、ステップ1616で自分（子細胞）の3次元形状表示を削除する。その後ステップ1617に進み、現処理細胞が処理上最後の細胞か否かを判断し、最後の細胞ではなかった場合はステップ1618で「細胞」変数に次の細胞のIDを格納の後、ステップ1612に戻る。

ステップ1609およびステップ1617で処理の最後の細胞であった場合は終了する。

次に、図17～図20を用いて卵割遷移木の表示処理について説明する。この卵割遷移木のモジュールの主な機能は次の4つであり、内部の処理は卵割遷移木を扱うのに適した再帰のアルゴリズムを採用している。

- (1) 卵割遷移木の根を表示する。
- (2) 卵割遷移木の表示ステージを1段階進める。
- (3) 卵割遷移木の表示ステージを1段階戻す。
- (4) 発現プロファイルの色表示を指定したときや、卵割遷移木の表示モード（3次元／2次元）が変わったときなど卵割遷移木を再描画する。

まず、図17においてステップ1701で上記4機能の振り分けを行なう。引数のステージ遷移が「0」の場合はステップ1702で卵割遷移木の根を表示する。引数のステージ遷移が「UP」の場合は、卵割遷移木の表示ステージを1段

階を進めるためにステップ1703で卵割遷移木の根を引数として卵割遷移木UPをコールする。引数のステージ遷移がDOWNの場合は、卵割遷移木の表示ステージを1段階戻すためにステップ1704で卵割遷移木の根を引数として卵割遷移木DOWNをコールする。引数のステージ遷移がKEEPの場合は、卵割遷移木を再描画するためにステップ1705で卵割遷移木の根を引数として卵割遷移木KEEPをコールする。

次に、図18を用いて卵割遷移木表示処理のうちステージを進める卵割遷移木UPの処理について説明する。卵割遷移木UPの処理は、引数に卵割遷移木のノードを受け取り、それが「葉ノード」であれば「子ノード」を作ることによりステージを進め、「葉ノード」でなければ自分の「子ノード」を引数にして自分自身をコールする再帰モジュールになっている。「葉ノード」であるか否かは、自分に子がいるかどうかで分かる。子がいなければ葉ノードということになる。

以下、詳細を説明する。

ステップ1801で引数の処理ノードが「葉ノード」か否かを判定し、「葉ノード」でなければステップ1813および1814で処理ノードの「子ノード」を引数として自分自身（卵割遷移木UP）を再帰コールして終了する。

ステップ1801で引数の処理ノードが「葉」であった場合、ステップ1802に進み、遺伝子DB205より次ステージの子細胞のIDを得る。ステップ1803で処理ノードの細胞が次ステージで分裂するか否かを判定し、分裂しないのならばそのまま終了する。分裂する場合はステップ1804に進む。ステップ1804で卵割遷移木の表示モードが2次元か3次元かを判断して、2次元の場合は処理ノードの子ノードの表示座標をXY平面状に決定する。3次元であった場合は、処理ノードのステージが奇数か偶数か（ステップ1805）によって子ノードの表示位置をXY平面に表示するか（ステップ1807）、ZX平面に表示するか（ステップ1806）を決め、座標を計算する。

次に、描画であるが、遺伝子にR、G、Bの色が割り当てられている場合は色を付けなければならない。ステップ1808で遺伝子にR、G、Bが割り当てられているか否かを判定し、割り当てられていなければ、描画色をデフォルトの濃いグ

レーにする（ステップ1811）。割り当てられていた場合は、ステップ1809で遺伝子DB205の遺伝子発現プロファイルテーブル301から発現情報を取得し、ステップ1810でそのデータを正規化してR、G、Bに加算することで表示色を決定する。正規化はR、G、Bの値を0～256の間に抑えるために必要である。

続くステップ1812で以上の処理結果により、ノードとアーク（ノードとノードとを結ぶ線）の描画を行う。

次に、図19を用いて卵割遷移木表示処理のうち、ステージを戻す卵割遷移木DOWNの処理について説明する。

卵割遷移木DOWNの処理は、引数に卵割遷移木のノードを受け取り、それが葉ノードの親であれば、子ノードを削除することによりステージを戻し、葉ノードの親でなければ自分の子ノードを引数にして自分自身をコールする再帰モジュールになっている。葉ノードの親であるか否かは自分の子ノードが葉ノードであるかによって分かる。以下、詳細を説明する。

ステップ1901で引数の処理ノードの子ノードが葉ノードか否かを判定し、葉ノードでなければステップ1902及び1903で処理ノードの子ノードを引数として自分自身を再帰コールする。子ノードが葉ノードか否かは子ノードが子を持つか否かによって分かる。

ステップ1901で処理ノードの子ノードが葉ノードであった場合、ステップ1904で処理ノードの細胞の分裂するステージの情報3022を遺伝子DB205の卵割テーブル302にアクセスすることにより求め、ステップ1905で処理ノードの分裂ステージは葉ノードのステージの1つ前かどうかを判定する。すなわち、この卵割遷移木のステージを戻す操作で、この葉を刈る必要があるか否かを判定し、必要がある場合はステップ1906で処理ノードの子ノードとそれを結ぶアークを削除し、なければそのまま終了する。

次に、図20を用いて卵割遷移木表示処理のうち、卵割遷移木を再描画する卵割遷移木KEEPの処理を説明する。

この卵割遷移木KEEPの処理は、引数に卵割遷移木のノードを受け取り、い

ったん現在表示されている卵割遷移木を削除した後、卵割遷移木表示をUPでコールすることを繰り返し、現状のステージまで再描画させるものである。以下、詳細を説明する。

ステップ2001で現在のステージを目標のステージとして退避する。ステップ2002でワーク変数の「処理ステージ」に「0」を代入する。ステップ2003で現在表示されているノード及びアークを全部削除し、ステップ2004でまず卵割遷移木の根を再描画する。次にステップ2005で処理ステージと目標ステージとを比較し、まだ処理ステージが目標ステージに達していなければ、ステップ2006で卵割遷移木表示処理をUPでコールし、ステップ2007でワーク変数の「処理ステージを」インクリメント(+1)し、ステップ2005に戻る。ステップ2005で目標ステージに達したことを判定したら終了する。

次に、図21により、主に図16の3次元形状表示処理のモジュールからコールされる細胞形状表示処理について説明する。この細胞形状表示処理のモジュールは名前のとおり、引数に細胞IDを受け取り、その細胞の形状を描画する。

まず、ステップ2101で引数の細胞の形状データを細胞形状DB206から取得する。次にステップ2102で表示色をデフォルトの濃いグレーにする。ステップ2103で遺伝子にR、G、Bが割り当てられているか否かを判定し、割り当てられていなかったならば、ステップ2106でそのまま描画し、終了する。もしR、G、Bが割り当てられていれば、ステップ2104での遺伝子DB205の遺伝子プロファイルテーブル301から引数の細胞についての発現プロファイルを取得し、ステップ2105で該当する遺伝子の発現度を正規化し、R、G、Bに加算することによって表示色を決定し、ステップ2106で描画し、終了する。

次に、図22により、複数の生命体の発生における類似性を観察するための機能について説明する。これは図7で説明した「対象(生命体)表示処理」を図6の処理によって複数個起動し、相互に発現プロファイルを比較して類似の発現プロファイルを持った細胞について結線表示するという機能である。

まず、ステップ2201で表示されている細胞について各生命体間で発現プロ

ファイルの距離を求める。ステップ 2 2 0 2 で結線表示する近いものと判定するための閾値を指定する。ステップ 2 2 0 3 において上で求めた距離と入力された閾値を比較し、閾値>距離の細胞間を結線表示する。

上記実施の形態では、遺伝子の発現度を R、G、B に割り当てることにより 3 種類までの遺伝子についてその発現プロファイルの類似度を色で表現する機能を説明した。更にこれを 4 種類以上の遺伝子について拡張する方法を図 2 3 に基づき以下に説明する。

発現プロファイルは、図 2 3 (a) に示すように、遺伝子の数分だけ発現度を組にしたベクトルであり、遺伝子の数を N とすると N 次元空間の 1 点として表現することができる。一方、色の空間は R、G、B の 3 原色の輝度を組にした 3 次元空間であり、色はその空間中の 1 点として表現できる。満たさなければならない要件は、類似度が高い発現プロファイル同士ほど類似度の高い色で表現することであり、このことは図 2 3 (b) に示すように、発現プロファイルの N 次元空間中での距離が近いものは色空間上でも近く、遠いものは遠くに割り当て (マッピング) なければならないということである。

この N 次元空間上の点を 3 次元空間上にマッピングするアルゴリズムとしては公知のスプリングモデルなどがある。

図 2 4 は、2 種以上の細胞または部位での遺伝子の 3 次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示するための処理を示すフローチャートである。

ここでは、遺伝子地図上で指定した遺伝子を含む細胞や部位を、その遺伝子の発現頻度に応じた濃度で着色する。ステップ 2 4 0 1 で R G B - 遺伝子対応付けにおける R e d を指定した遺伝子に割り当てる。ステップ 2 4 0 2 で変数「細胞」に 1 つ目の細胞 I D を格納し、ステップ 2 4 0 3 でその細胞について細胞形状表示処理を起動する。その結果、指定した遺伝子を含む細胞または部位が、遺伝子の発現頻度に応じた濃度で赤く着色される。ステップ 2 4 0 4 で、現在の処理細胞が最後の細胞か否かを判断し、最後の細胞でなかった場合には、ステップ 2 4 0 5 において「細胞」変数に次の細胞の I D を格納した後、ステップ 2 4 0 3 に

戻る。

図 2 5 は、外部刺激に対する細胞または部位の形状の変化または自己の生命活動に対する細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの 3 次元発現現象画像の変化を動画として表示する場合の処理の概要を示すフローチャートである。

ここでは、遺伝子 D B を、刺激に対する遺伝子 D B に切り替え（ステップ 2 5 0 1）、次に細胞形状 D B を、刺激に対する細胞形状 D B に切り替える（ステップ 2 5 0 2）。

従って、刺激に対する遺伝子 D B と刺激に対する細胞形状 D B とを別途用意しておくことにより、外部刺激に対する細胞または部位の形状の変化を 3 次元発現現象画像の変化を動画として表示することができる。

図 2 6 は、生命体における部位の遺伝子の 3 次元発現現象画像を設定された視点または固定視点で生成し、当該部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示した例を示す図であり、ここでは、生命体 2 6 0 1 の部位 2 6 0 1 ~ 2 6 0 4 の発現頻度の変化を時間軸に沿って表示している例を示している。

図 2 7 は、遺伝子発現の胚発生に伴う細胞（または部位）の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの 3 次元発現現象画像の変化を動画として表示した例を示す図であり、ここでは 2 分割 ~ 1 6 分割までの変化を時間軸に沿って動画で示している。なお、動画として表示する場合の変化速度は任意に設定可能である。

図 2 8 は、生命体の外部刺激に対する細胞または部位の形状の変化または自己の生命活動に対する細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの 3 次元発現現象画像の変化を動画として表示した例を示す図であり、ここでは、生命体 2 8 0 1 の矢印 P で示す位置に外部刺激を与えた場合に、部位 2 8 0 2、2 8 0 3、2 8 0 4、2 8 0 5 の形状の変化を時間軸に沿って示している。

図 2 9 は、2 種以上の生命体の細胞または部位単位の 3 次元発現現象画像を並列表示した例を示す図であり、ここでは 2 種の生命体 2 9 0 1 と 2 9 0 2 の細胞

の3次元発現現象画像を並列表示した例を示している。

図30は、2種以上の生命体の細胞または部位単位の3次元発現現象画像を比較し、両者の類似部分を予め設定した表示形式で可視化表示する例を示す図であり、ここでは、2つの生命体3001と3002の符号3003, 3004で示す部分が類似していることを同一の色で表示していることを示している。

図31は、観察対象の細胞または部位の発現データをそのデータ値に応じた3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として表示した例を示す図であり、ここでは、細胞群3101の各細胞の発現頻度が異なる色3102～3105等で表示されていることを示している。

図32は、2種以上の細胞または部位の発現データをそれらのデータ値に応じた3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として並列表示した例を示す図であり、2つの細胞群3201と3202の各細胞の発現頻度が図31と同様に異なる色で表示されていることを示している。

図33は、3次元発現現象画像を3次元空間上で指定された平面ないし曲面で仮想的に切断し、その切断面における発現現象画像を表示した例を示す図であり、ここでは、3次元発現現象画像3301をX-X平面で仮想的に切断した場合の切断面3302の画像例を示している。

図34は、3次元発現現象画像上における細胞または部位の指定操作に対し、指定された細胞または部位で発現している遺伝子情報をグラフィックス表示した例を示す図であり、ここでは、3次元発現現象画像上における部位3401を指定した場合に、その部位3401で発現している遺伝子情報を図1の場合と同様に円柱グラフ3402で表示している例を示している。

図35は、図34の円柱グラフに代えて、遺伝子名3501と発現頻度3502から成る遺伝子情報をテキスト表示した例を示すものである。

図36は、3次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示する例を示す図であり、ここでは、3次元発現現象画像3601とその発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を矢印3602で結んで表示した例を示している。なお、矢印で表示する代わりに該当部分

を高輝度表示あるいはブリンク表示する形式であってもよい。

以上説明した本実施形態によれば、時系列に起きている遺伝子発現の情報を研究者の視覚や直感に訴える形式で表示（印刷）し、研究者が遺伝子ネットワーク機構の解明を容易に行なうのを支援することができる。

なお、上記の実施形態では受精卵の発生のシミュレーションシステムの説明をしてきたが、図 3 7 に示すように、受精卵の細胞と生物の組織、個体の発生の時間的経過と時間経過及び外部からの刺激、個体の時間的経過などの対応付けを行えば、同様の仕組みを用いて容易に生命体の各種の発現現象の観察システムに適用することができる。

また、図 3 8 に示すように、遺伝子データベース 2 0 5 と細胞形状データベース 2 0 6 とを W e b サーバ 2 0 8 の管理下におき、コンピュータ 2 0 1 はインターネット等のネットワーク 2 0 7 を介して遺伝子データベース 2 0 5 と細胞形状データベース 2 0 6 とをアクセスし、発現現象を表示装置 2 0 4 に表示させる構成にすることができる。

この場合、遺伝子データベース 2 0 5 および細胞形状データベース 2 0 6 のいずれか一方をネットワークを介さずにコンピュータ 2 0 1 から直接アクセス可能なようにすることもできる。

また、遺伝子データベース 2 0 5 と細胞形状データベース 2 0 6 とを別々の W e b サーバの管理下におき、ネットワークを介してアクセスするように構成することもできる。また、生命体形状の 3 次元画像を生成する処理手段と、多階調の 3 次元発現現象画像を生成する処理手段も別々のコンピュータあるいはサーバに分散して配置することもできる。

なお、図 3 8 において、図 2 と同一部分は同一符号で示している。

また、図 3 9 に示すように、ネットワーク 2 0 7 を介したクライアントコンピュータ 2 0 9, 2 1 0 からの要求に応じて、コンピュータ 2 0 1 が 3 次元発現現象画像を生成し、要求元のクライアントコンピュータに返信し、そのクライアントコンピュータの表示装置画面に表示させるように構成することもできる。

この場合、インターネットを使用する場合には、クライアントコンピュータ 2 0

9、210にはWebブラウザ2091, 2101が実装される。また、コンピュータ201には生物シミュレーションプログラム2012が生成した3次元画像をHTML形式のデータに変換するWebアプリケーション2014と、ネットワーク207にHTML形式のデータを送信するWebサーバ2015が実装される。

ここで、生物シミュレーションプログラム2012に対する生命体部位の指定や細胞の指定、さらには観察視点の指示はコンピュータ201に付属したキーボード202やマウス203によって行うことができる。さらには、クライアントコンピュータ209, 210に付属するキーボードやマウス（図示せず）によってWebブラウザの画面を見ながら指定あるいは指示することができる。

さらに、このようなクライアント・サーバ構成のシステムにおいても、遺伝子データベース205および細胞形状データベース206のいずれか一方または両方をコンピュータ201とは異なるコンピュータに付属させて構成することができる。

産業上の利用可能性

以上の説明から明らかなように、本発明によれば、時系列に起きている遺伝子発現の情報を研究者の視覚や直感に訴える形式で表示（印刷）し、研究者が遺伝子ネットワーク機構の解明を容易に行なうのを支援することができる。

請 求 の 範 囲

1. 生命体の細胞単位または部位単位にその形状データおよび遺伝子の発現の程度に関する発現データを時間軸に沿って記憶した記憶手段と、該記憶手段に記憶された前記形状データおよび発現データを取得し、遺伝子の発現現象を可視化して表示画面に表示させる処理手段とを備えたシステムにおける生命体の発現現象表示方法であって、

発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状を3次元画像として表示画面に表示する第1のステップと、

表示された生命体形状における遺伝子の発現現象を観察する3次元空間上の視点を設定する第2のステップと、

当該生命体形状における細胞または部位の遺伝子発現データを前記記憶手段から読み出し、前記第2のステップで設定された視点または固定視点での3次元発現現象画像を生成し、当該細胞または部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示する第3のステップと
を備えることを特徴とする生命体の発現現象表示方法。

2. 遺伝子発現の胚発生に伴う細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの3次元発現現象画像の変化を動画として表示することを特徴とする請求項1記載の生命体の発現現象表示方法。

3. 生命体の外部刺激に対する細胞または部位の形状の変化または自己の生命活動に対する細胞または部位の形状の変化を経時的に表示し、各時点において任意の視点からの3次元発現現象画像の変化を動画として表示することを特徴とする請求項1記載の生命体の発現現象表示方法。

4. 2種以上の生命体の細胞または部位単位の3次元発現現象画像を並列表示することを特徴とする請求項1記載の生命体の発現現象表示方法。

5. 2種以上の生命体の細胞または部位単位の3次元発現現象画像を比較し、両者の類似部分を予め設定した表示形式で可視化表示することを特徴とする請求項4記載の生命体の発現現象表示方法。

6. 観察対象の細胞または部位の発現データをそのデータ値に応じた3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として表示することを特徴とする請求項1記載の生命体の発現現象表示方法。

7. 2種以上の細胞または部位の発現データをそれらのデータ値に応じた3原色の色空間上の座標点に写像し、各座標点に相当する発色情報として並列表示することを特徴とする請求項1記載の生命体の発現現象表示方法。

8. 表示された3次元発現現象画像を3次元空間上で指定された平面ないし曲面で仮想的に切断し、その切断面における発現現象画像を表示することを特徴とする請求項1～7のいずれか1項に記載の生命体の発現現象表示方法。

9. 表示された3次元発現現象画像上における細胞または部位の指定操作に対し、指定された細胞または部位で発現している遺伝子情報をテキスト表示またはグラフィックス表示することを特徴とする請求項1～8のいずれか1項に記載の生命体の発現現象表示方法。

10. 3次元発現現象画像と胚発生の系譜図とを連携させて表示することを特徴とする請求項1～9のいずれか1項に記載の生命体の発現現象表示方法。

11. 前記系譜図上の細胞の指定操作に対し、指定された細胞の3次元発現現象画像を表示することを特徴とする請求項10記載の生命体の発現現象表示方法。

12. 前記系譜図上の細胞の指定操作に対し、指定された細胞の分化前後の3次元発現現象画像を表示することを特徴とする請求項10記載の生命体の発現現象表示方法。

13. 前記系譜図上の細胞の指定操作に対し、指定された細胞の発現データをテキスト表示またはグラフィックス表示することを特徴とする請求項10記載の生命体の発現現象表示方法。

14. 3次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示することを特徴とする請求項1～13のいずれか1項に記載の生命体の発現現象表示方法。

15. 2種以上の細胞または部位での遺伝子の3次元発現現象画像と発現のもととなる遺伝子地図上の遺伝子位置を予め定めた表示形式で連携表示することを特

徴とする請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の生命体の発現現象表示方法。

16. 遺伝子の発現現象を可視化して表示画面に表示させるシステムであって、
生命体の細胞単位または部位単位にその形状データを時間軸に沿って記憶した第 1 の記憶手段と、
遺伝子の発現の程度に関する発現データを時間軸に沿って記憶した第 2 の記憶手段と、

前記第 1 の記憶手段に記憶された前記形状データを取得し、発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状を 3 次元画像として表示画面に表示する第 1 の処理手段と、

表示された生命体形状における発現現象を観察する 3 次元空間上の視点を設定する視点設定手段と、

当該生命体形状における細胞または部位の遺伝子発現データを前記第 2 の記憶手段から読み出し、前記視点設定手段で設定された視点または固定視点での 3 次元発現現象画像を生成し、当該細胞または部位の遺伝子の発現頻度に応じて単色ないし多色で多階調表示する第 2 の処理手段と
を備えることを特徴とする生命体の発現現象表示システム。

17. 前記第 1 および第 2 の記憶手段を管理するコンピュータと、前記第 1 および第 2 の処理手段を備えるコンピュータとがネットワーク接続された別々のコンピュータで構成されていることを特徴とする請求項 16 に記載の生命体の発現現象表示システム。

18. 前記第 2 の記憶手段を備えるコンピュータと、前記第 1 の記憶手段並びに前記第 1 および第 2 の処理手段を備えるコンピュータとがネットワーク接続された別々のコンピュータで構成されていることを特徴とする請求項 16 に記載の生命体の発現現象表示システム。

19. 前記第 1 および前記第 2 の記憶手段、前記第 1 および第 2 の処理手段を同一のコンピュータが保持またはネットワーク接続された複数のコンピュータが分散して保持していることを特徴とする請求項 16 に記載の生命体の発現現象表示システム。

20. ネットワーク接続されたクライアントコンピュータとサーバコンピュータとを備え、クライアントコンピュータからの要求に応じて、遺伝子の発現現象を当該クライアントコンピュータの表示画面に可視化して表示させるシステムであって、

前記サーバコンピュータが、
生命体の細胞単位または部位単位にその形状データを時間軸に沿って記憶した第1の記憶手段と、
遺伝子の発現の程度に関する発現データを時間軸に沿って記憶した第2の記憶手段と、

前記クライアントコンピュータから要求された生命体の前記形状データを前記第1の記憶手段から取得し、発現現象を観察する細胞または部位の生命体形状の3次元画像を生成し、要求元のクライアントコンピュータに返信する第1の処理手段と、

前記クライアントコンピュータから生命体形状における発現現象を観察する3次元空間上の視点に関する情報を受け、クライアントコンピュータに送信した3次元画像の生命体形状における細胞または部位の遺伝子発現データを前記第2の記憶手段から取得し、前記視点に関する情報で指定された視点または固定視点での単色ないし多色で多階調の3次元発現現象画像を生成し、要求元のクライアントコンピュータに返信する第2の処理手段とを備え、

前記クライアントコンピュータが、
観察対象の生命体を指定する第1の指定手段と、
発現現象を観察する3次元空間上の視点を指定する第2の指定手段と、
前記サーバコンピュータから受信した生命体形状の3次元画像および3次元発現現象画像を表示する表示手段と

を備えることを特徴とする生命体の発現現象表示システム。

21. 前記第1および第2の記憶手段のいずれか一方または両方が前記サーバコンピュータとは異なるサーバコンピュータに付属して構成されていることを特徴とする請求項20に記載の生命体の発現現象表示システム。

22. 請求項1～15のいずれか一項に記載の生命体の発現現象表示方法に係る生命体の発現現象表示プログラム。

図 1

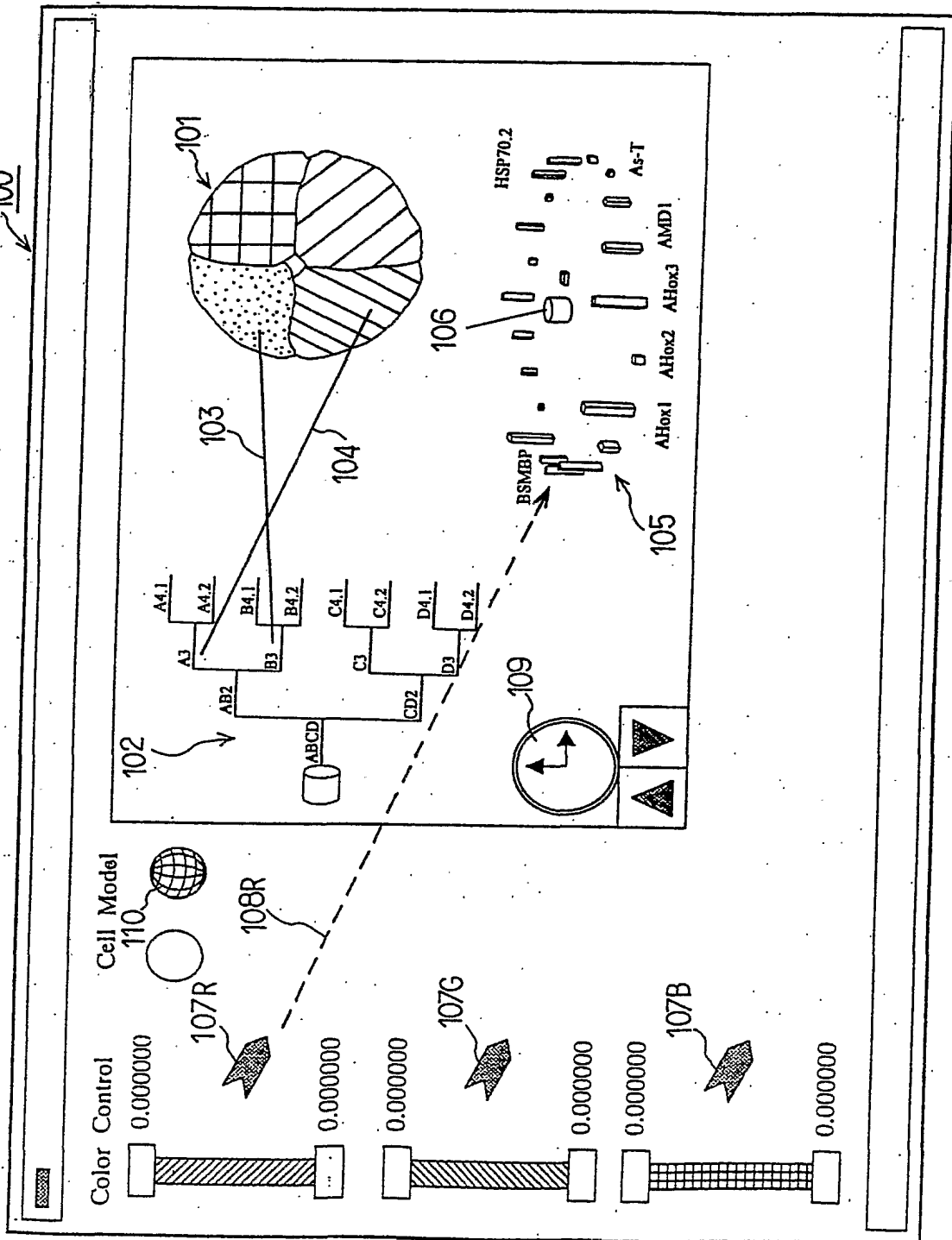


図2

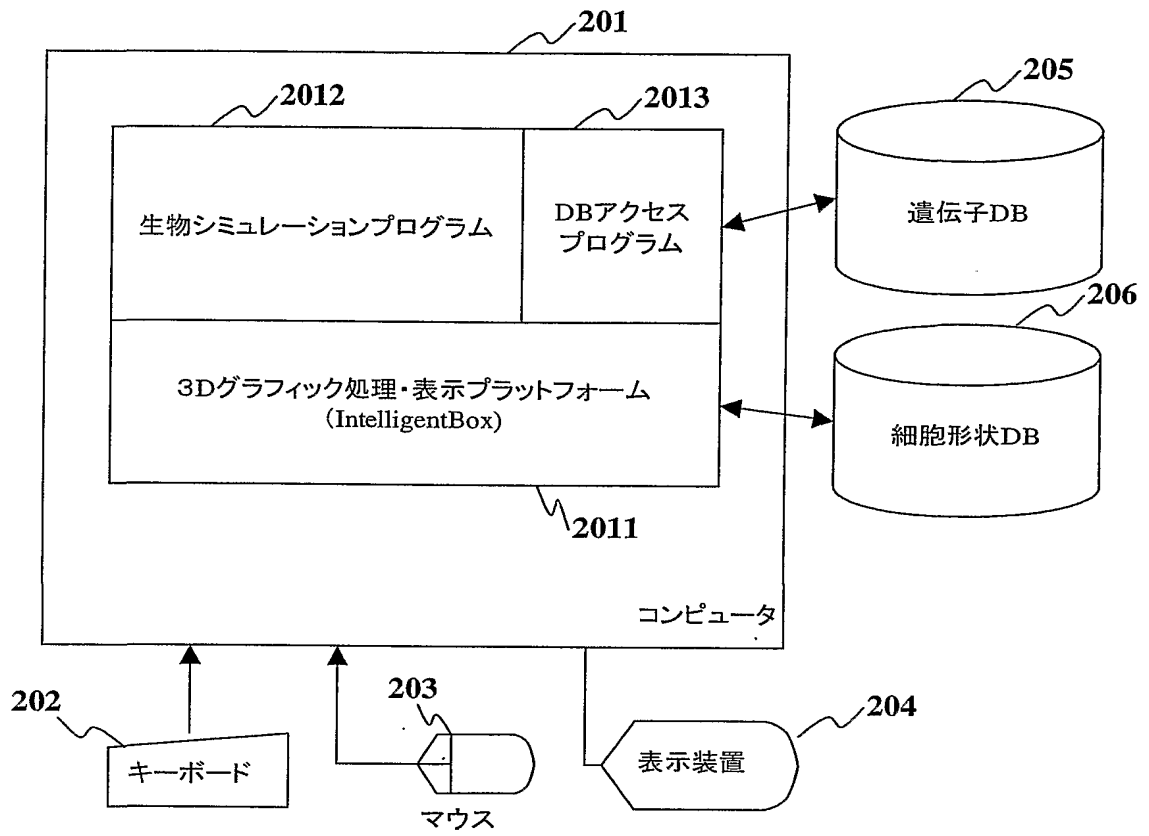


図3

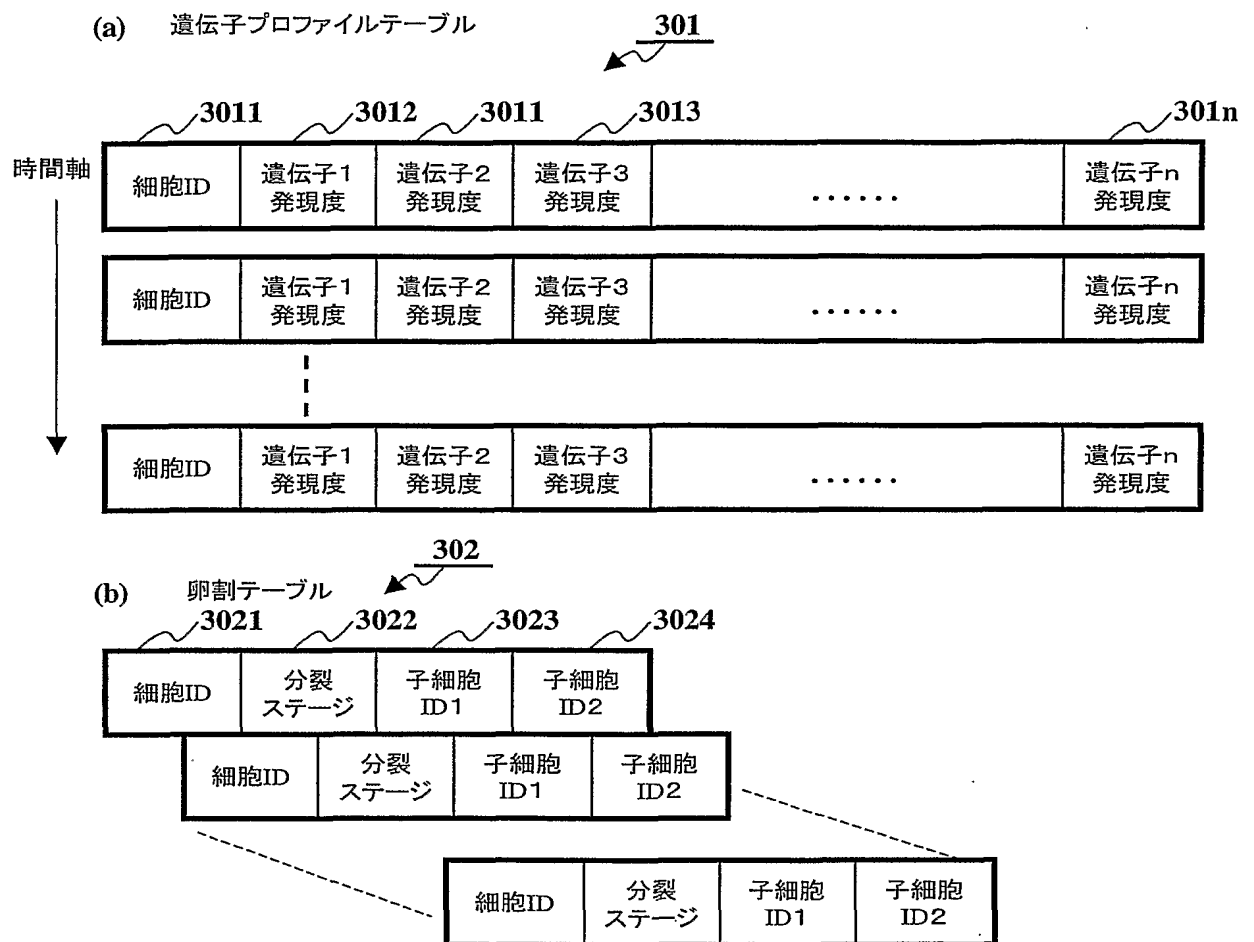


図4

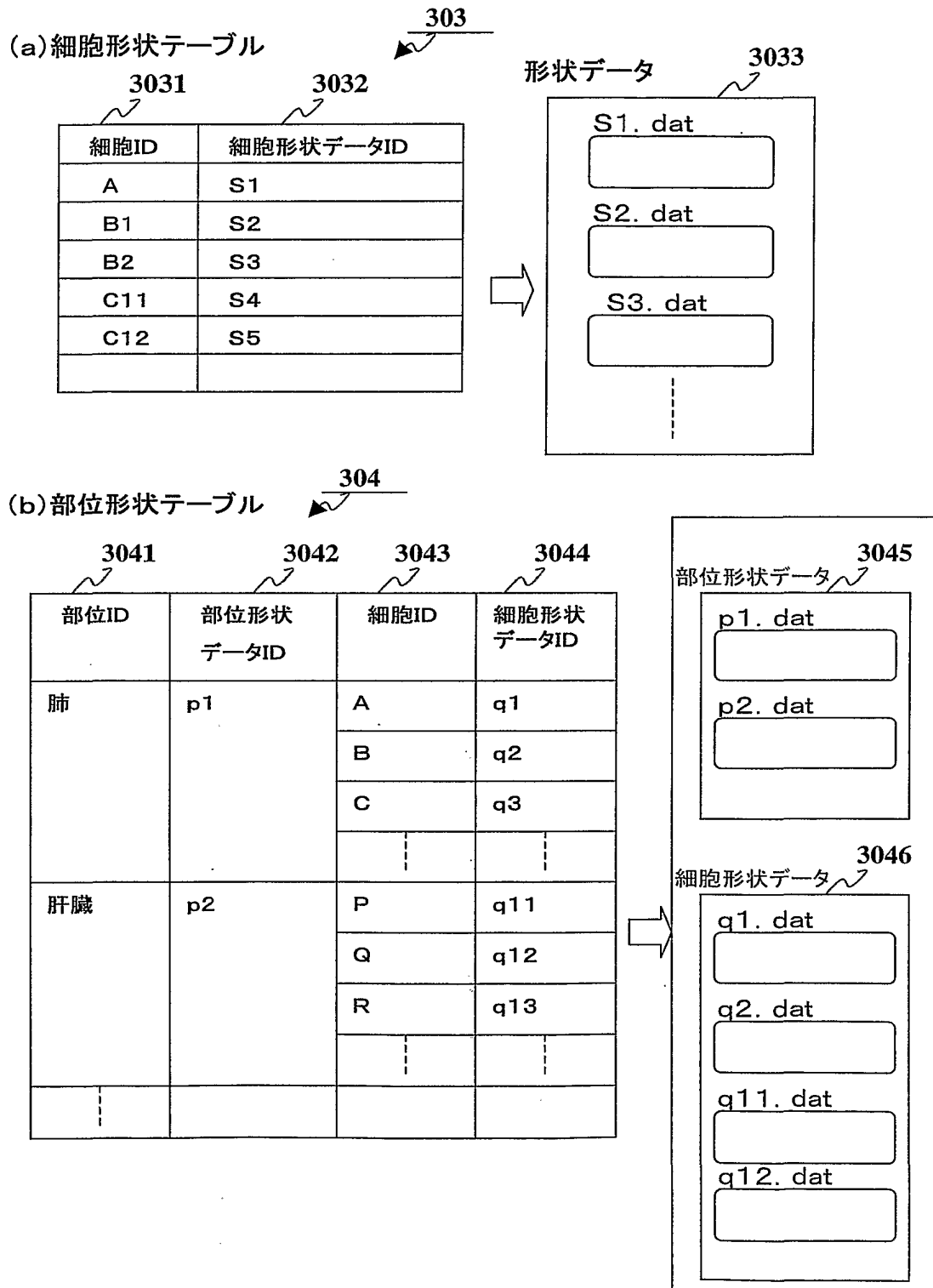
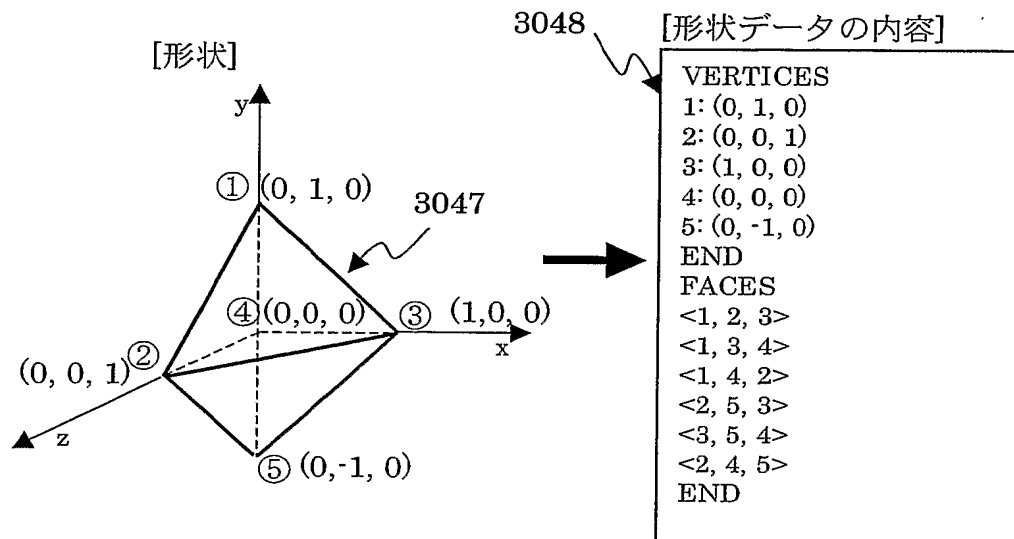


図5

(a) 形状データ



(b) 遺伝子地図テーブル

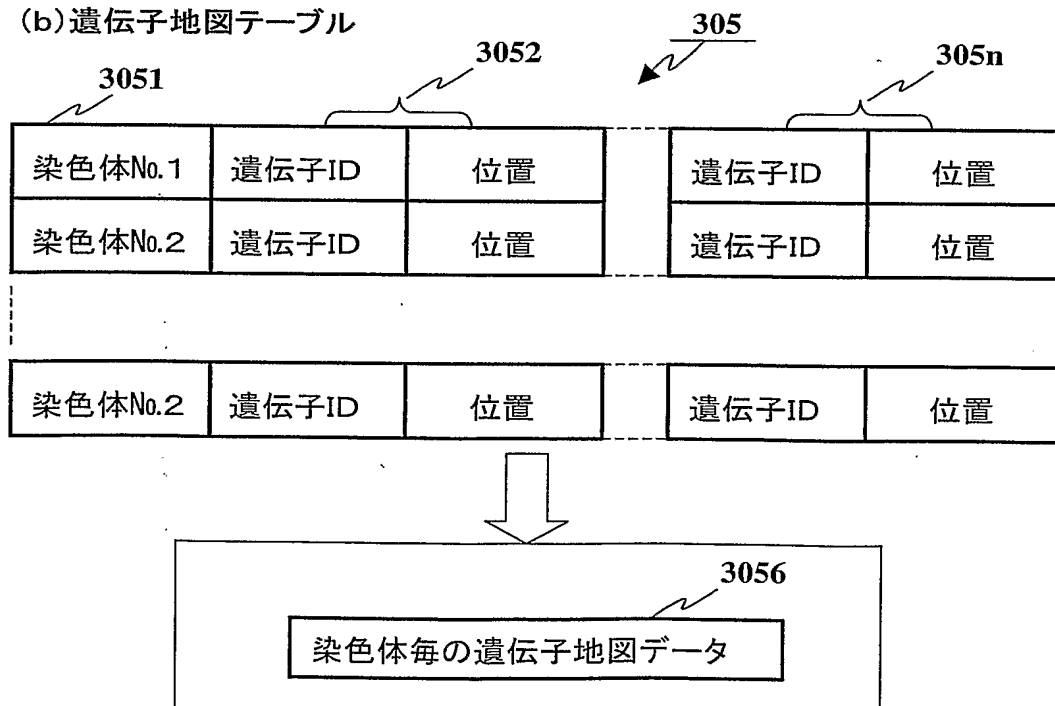


図6

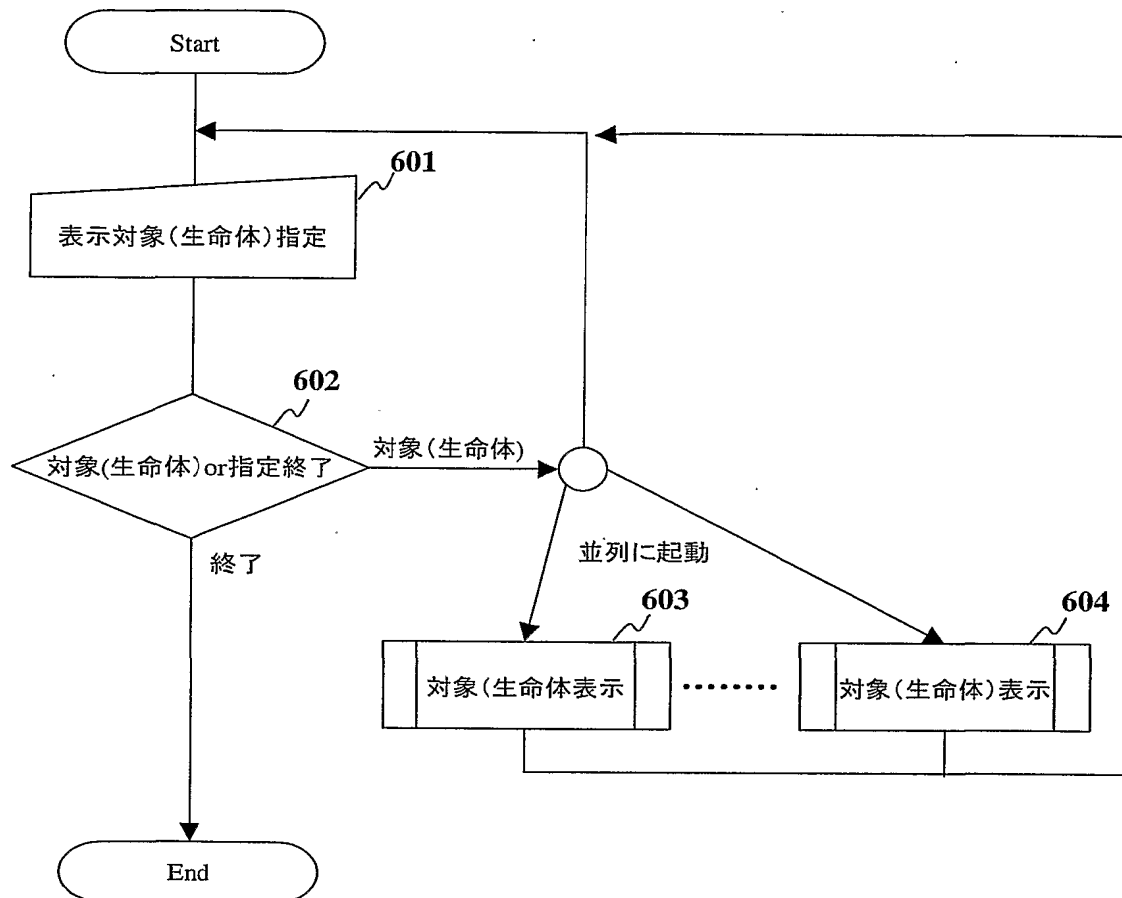


図7

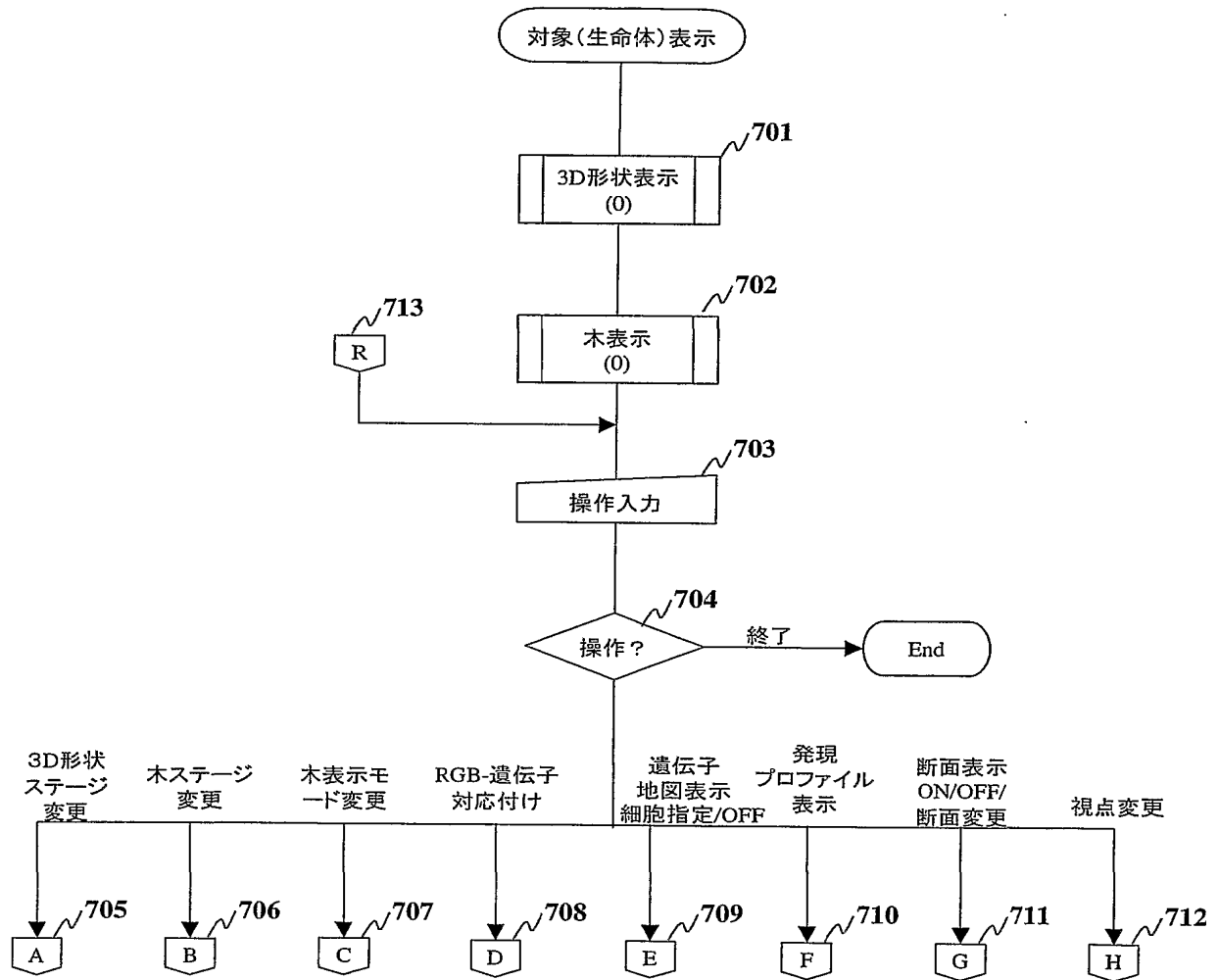


図8

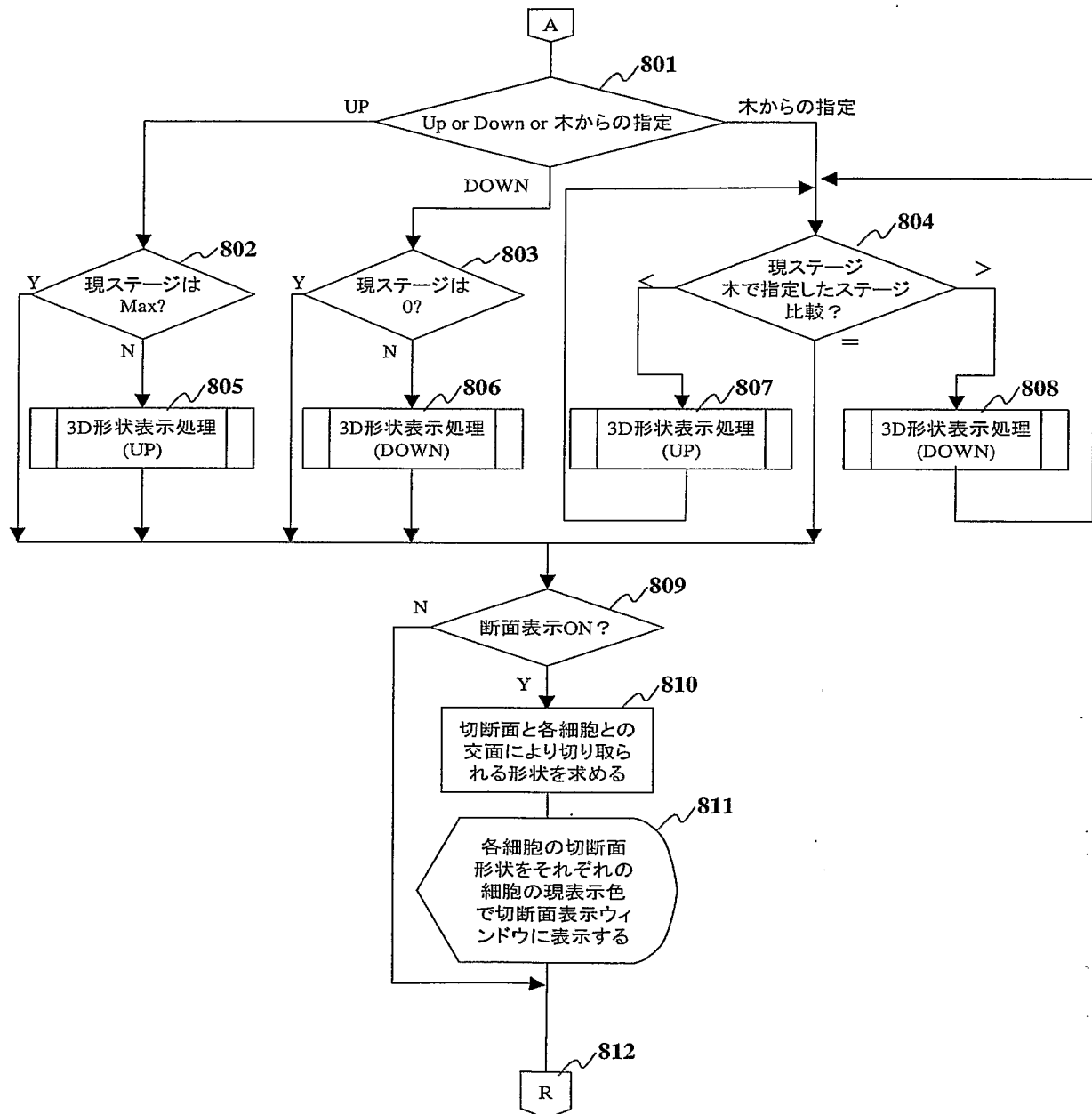


図9

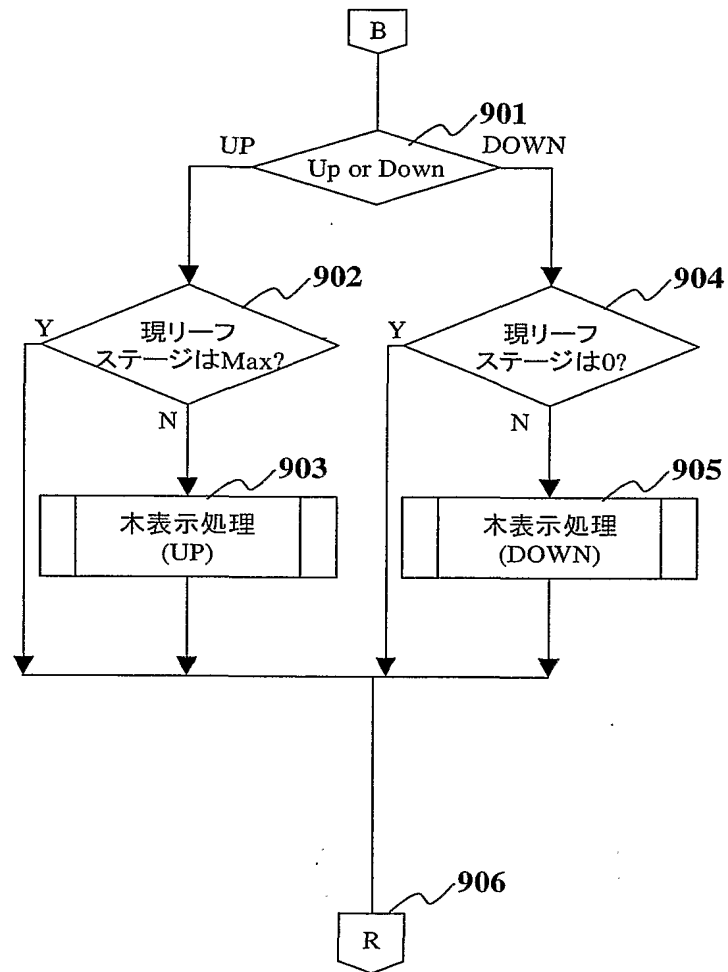


図10

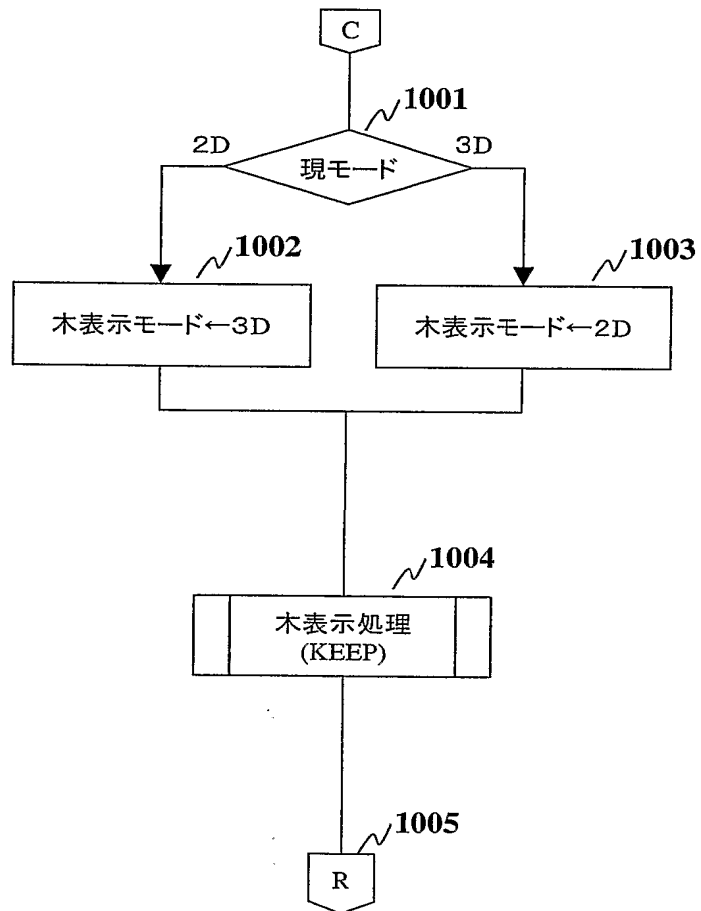


図 11

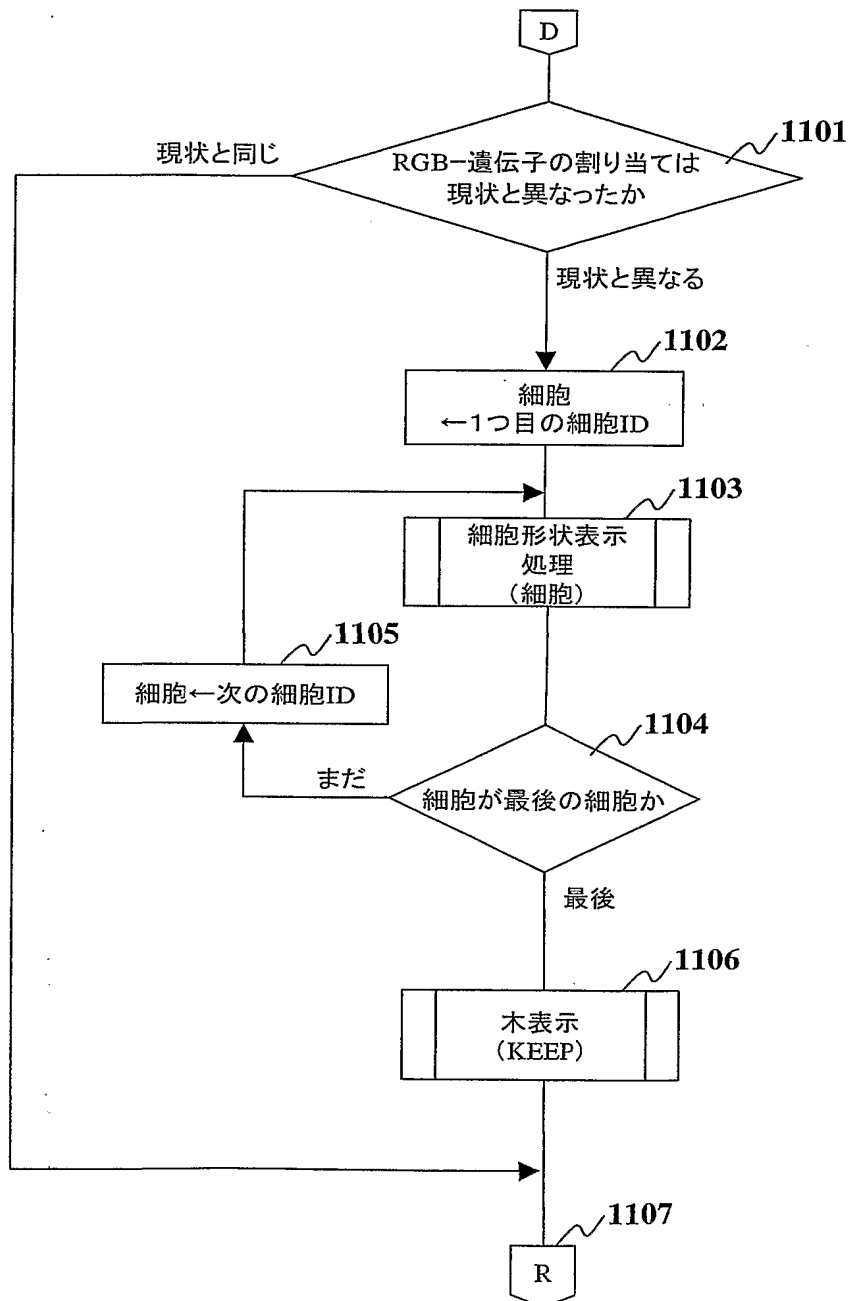


図12

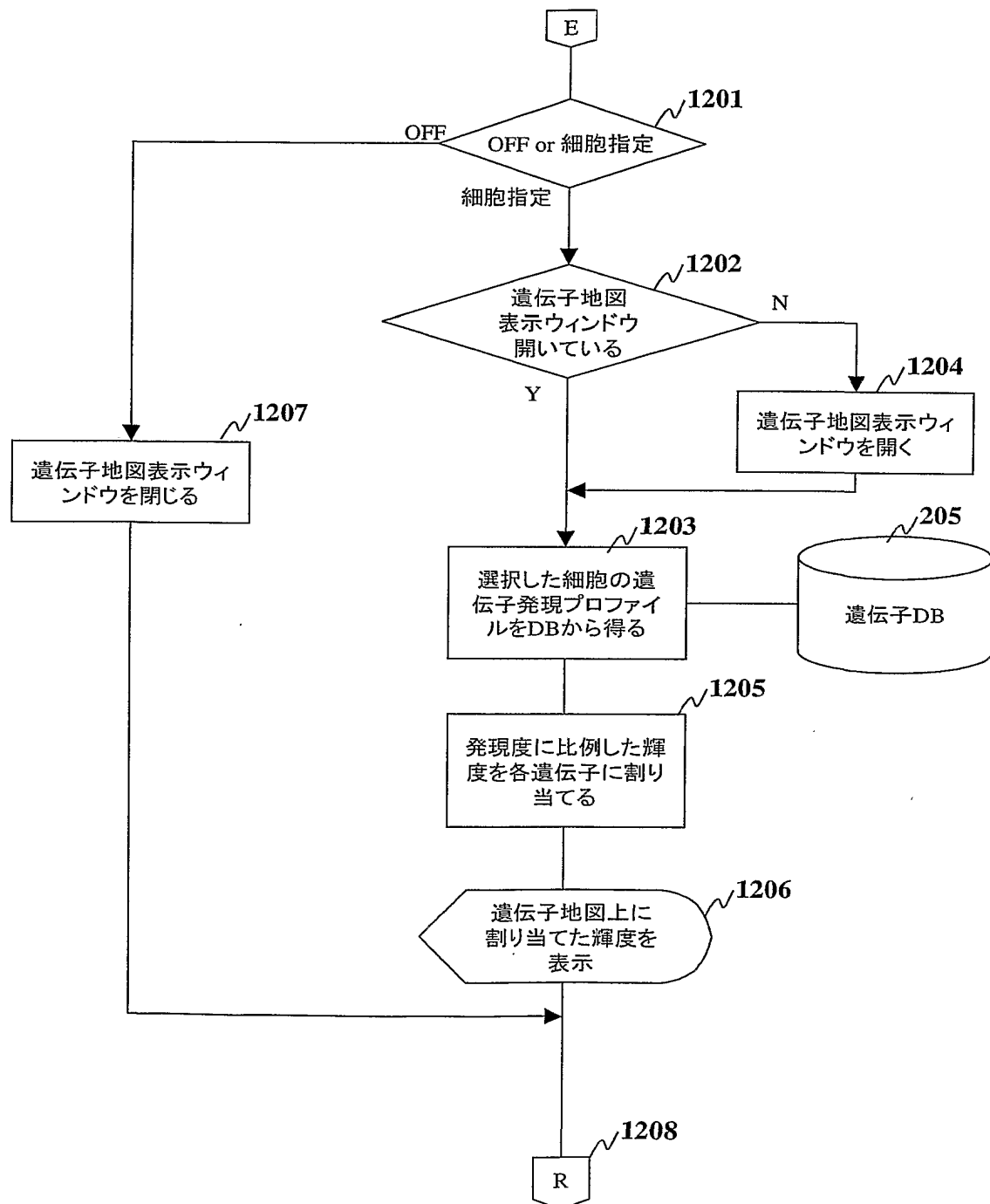


図13

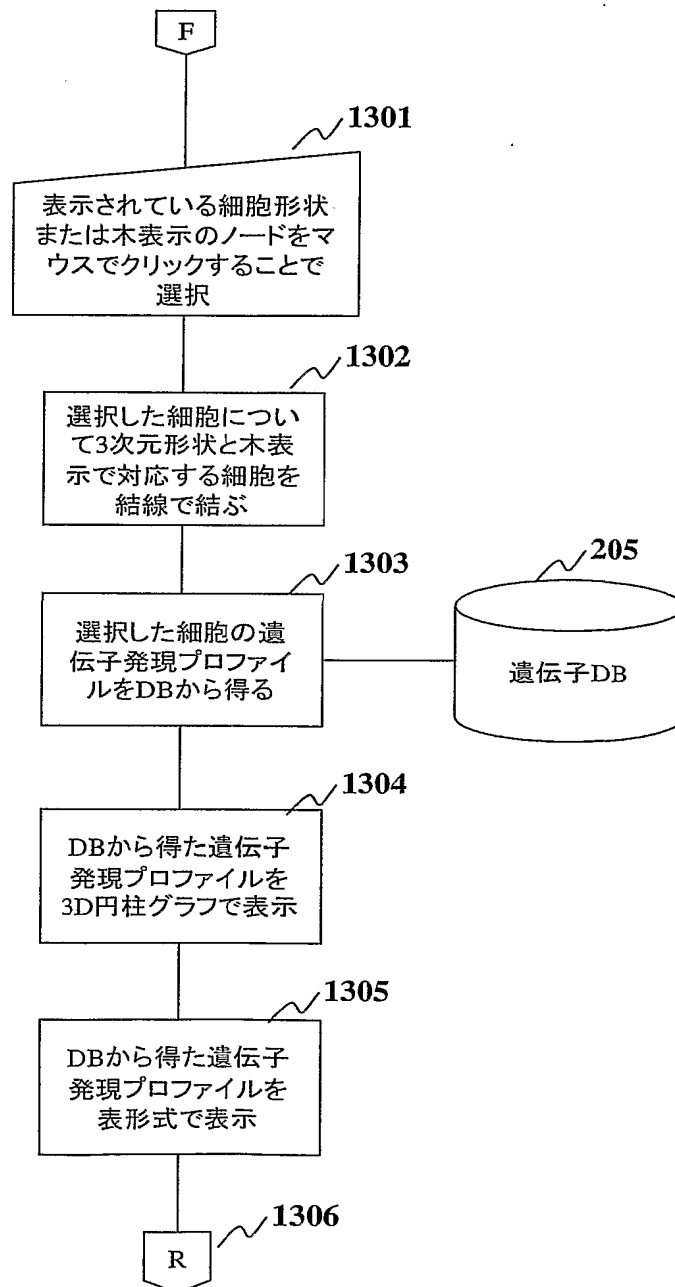


図 14

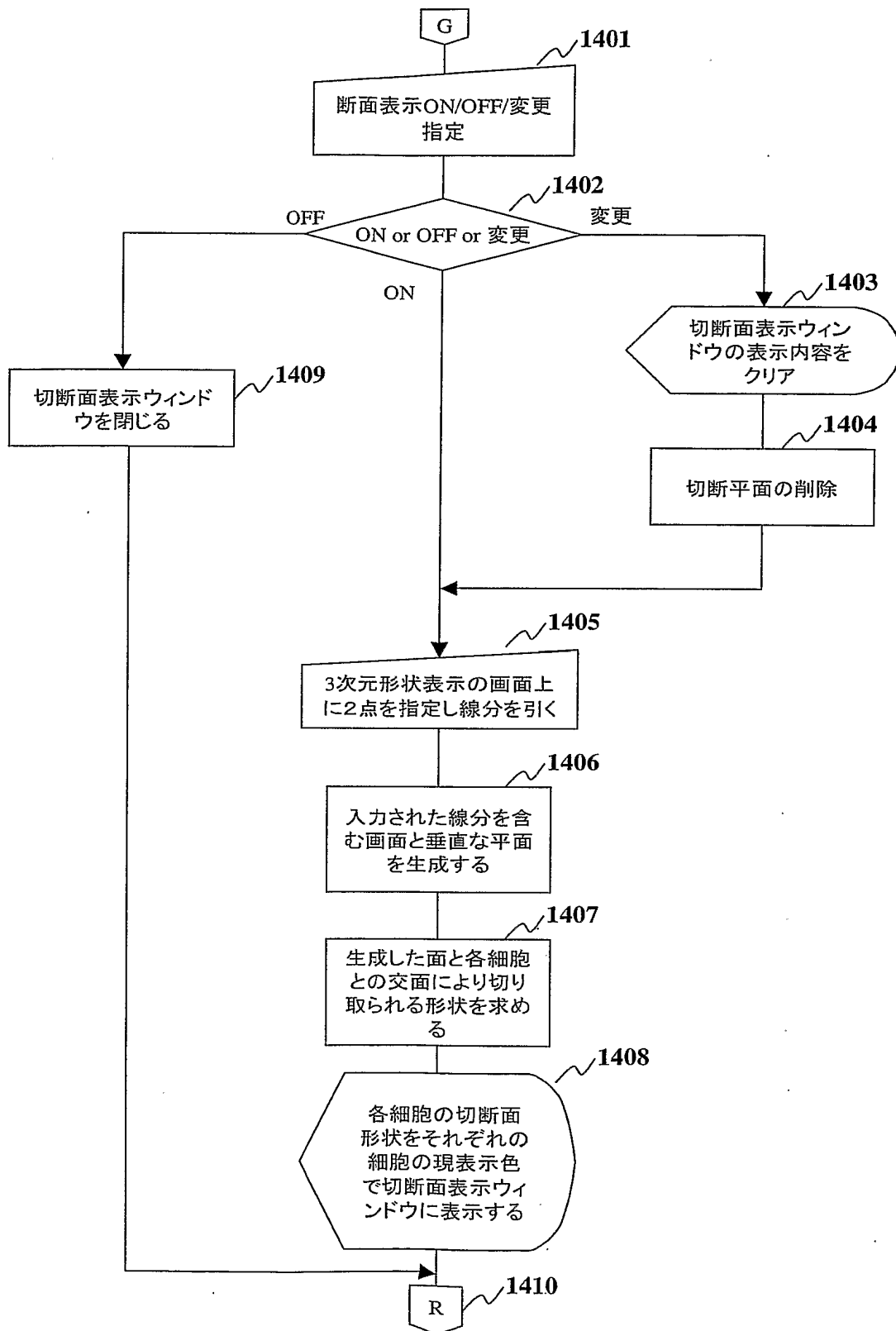


図15

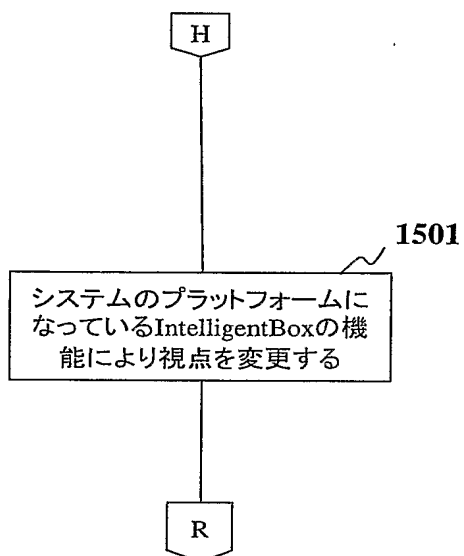


図 16

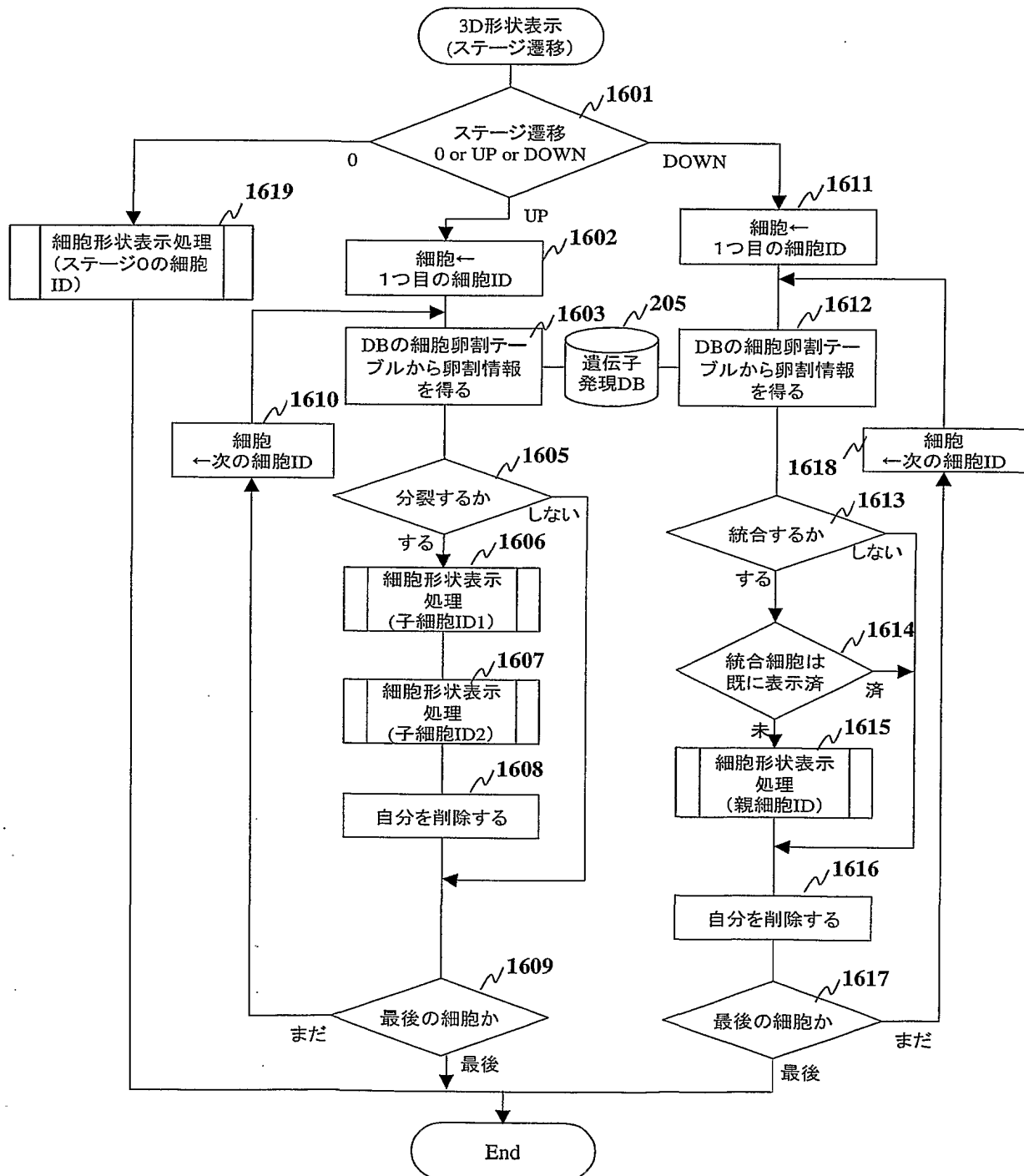


図17

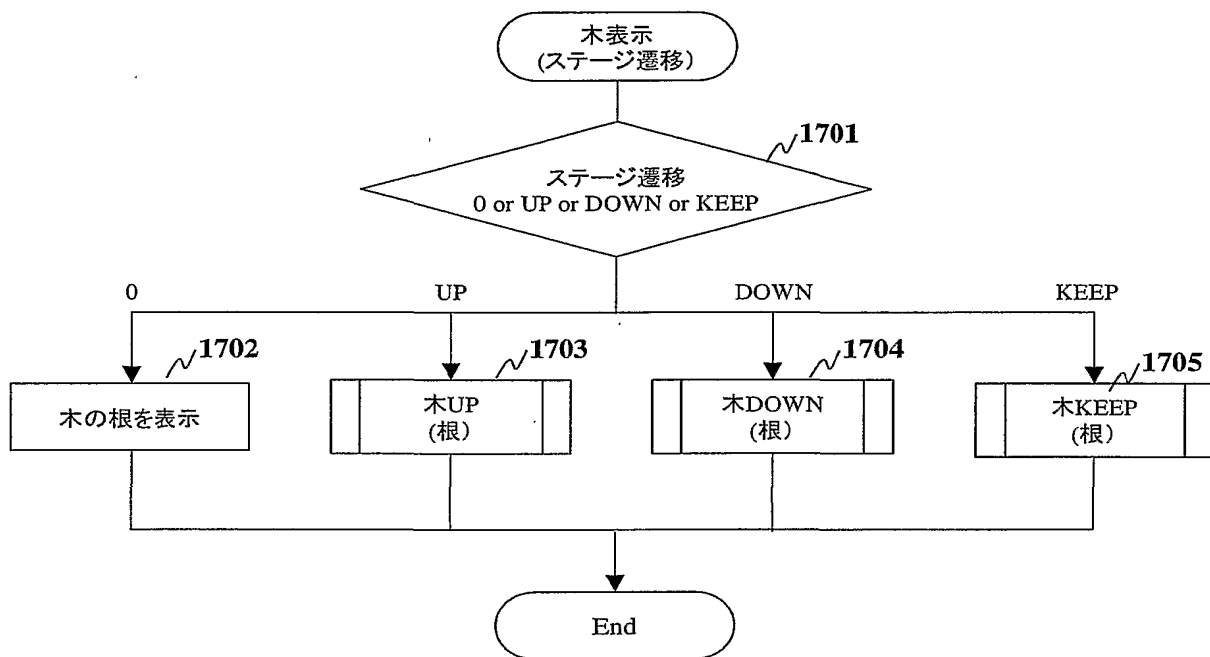


図18

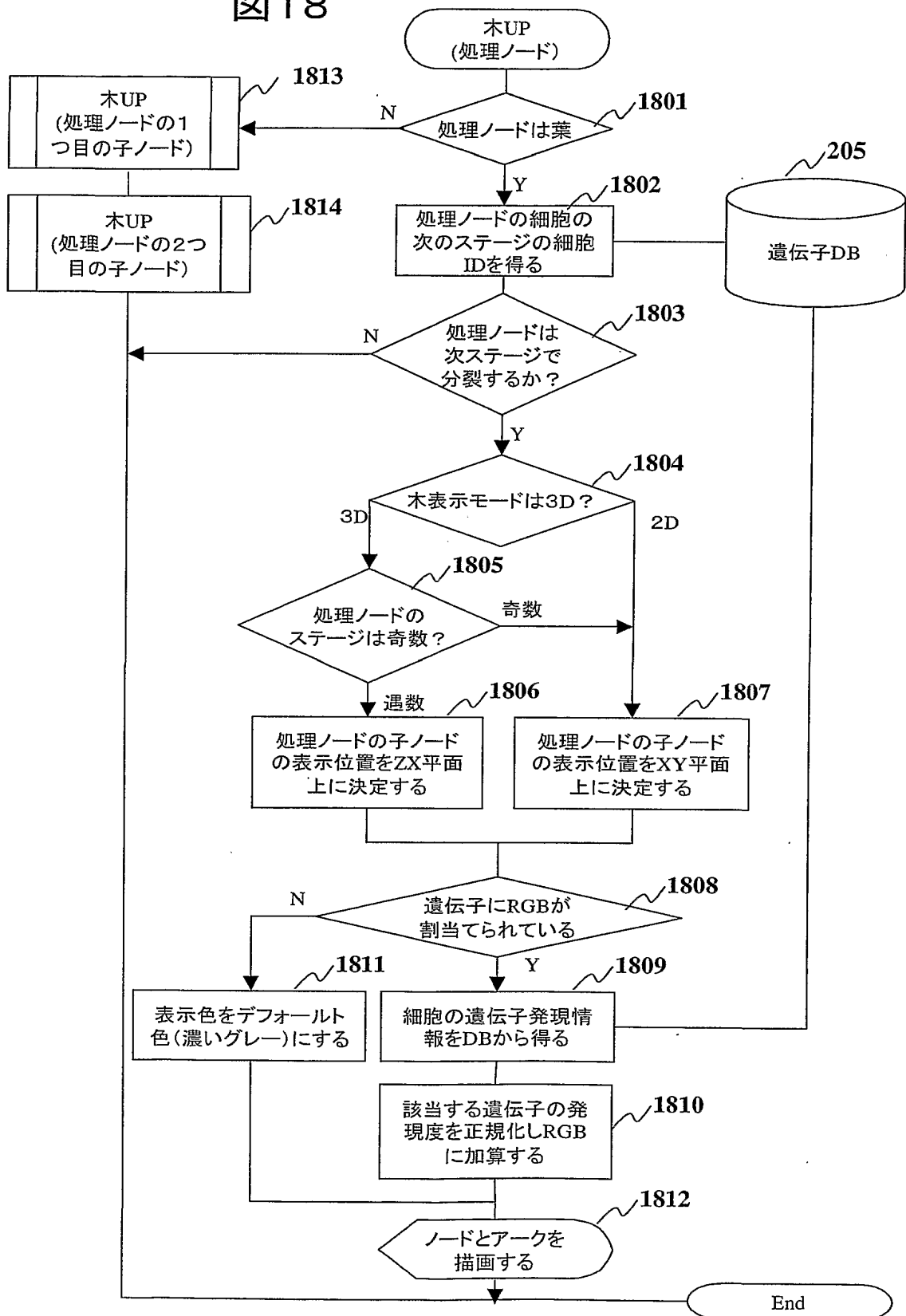


図19

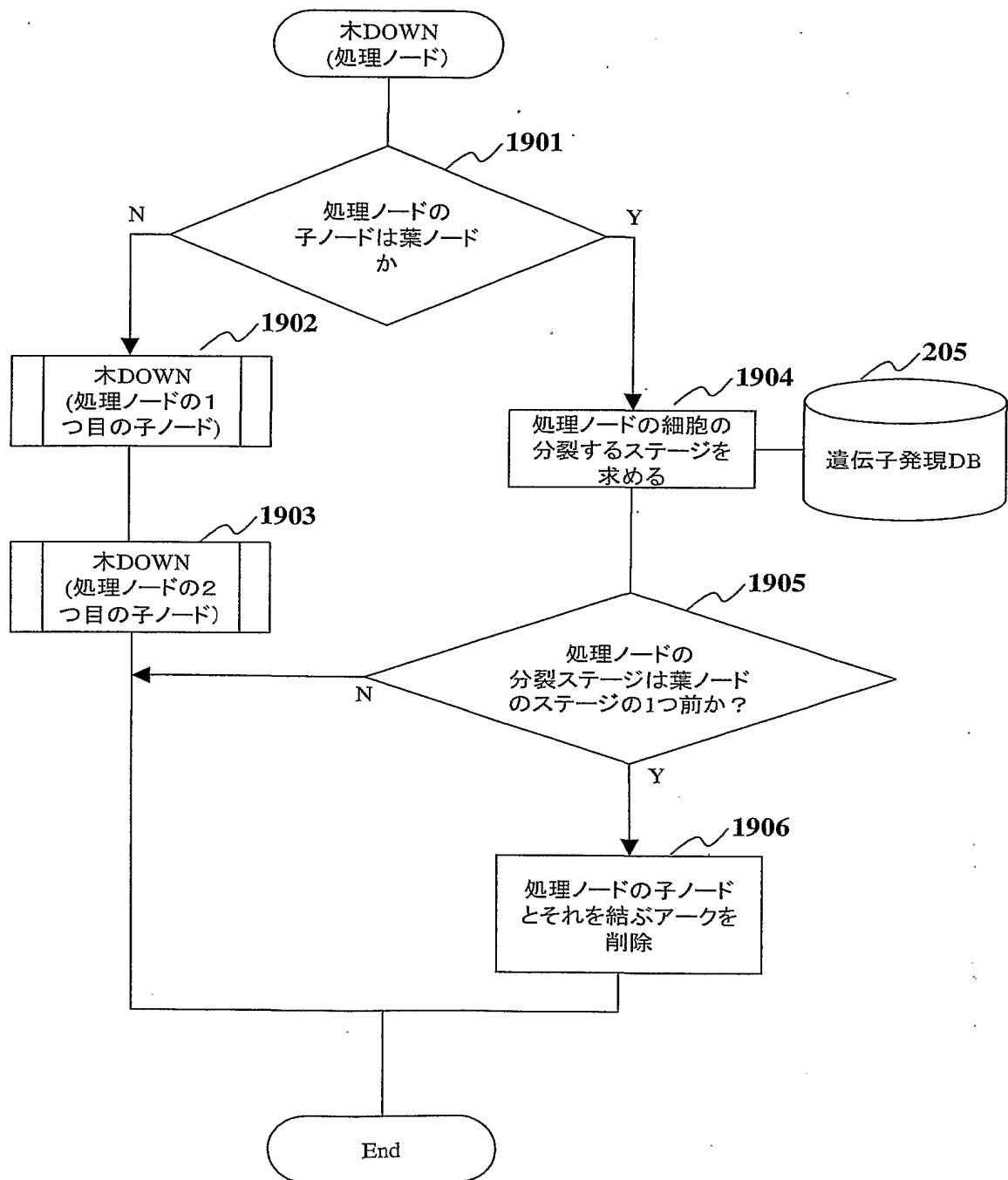


図20

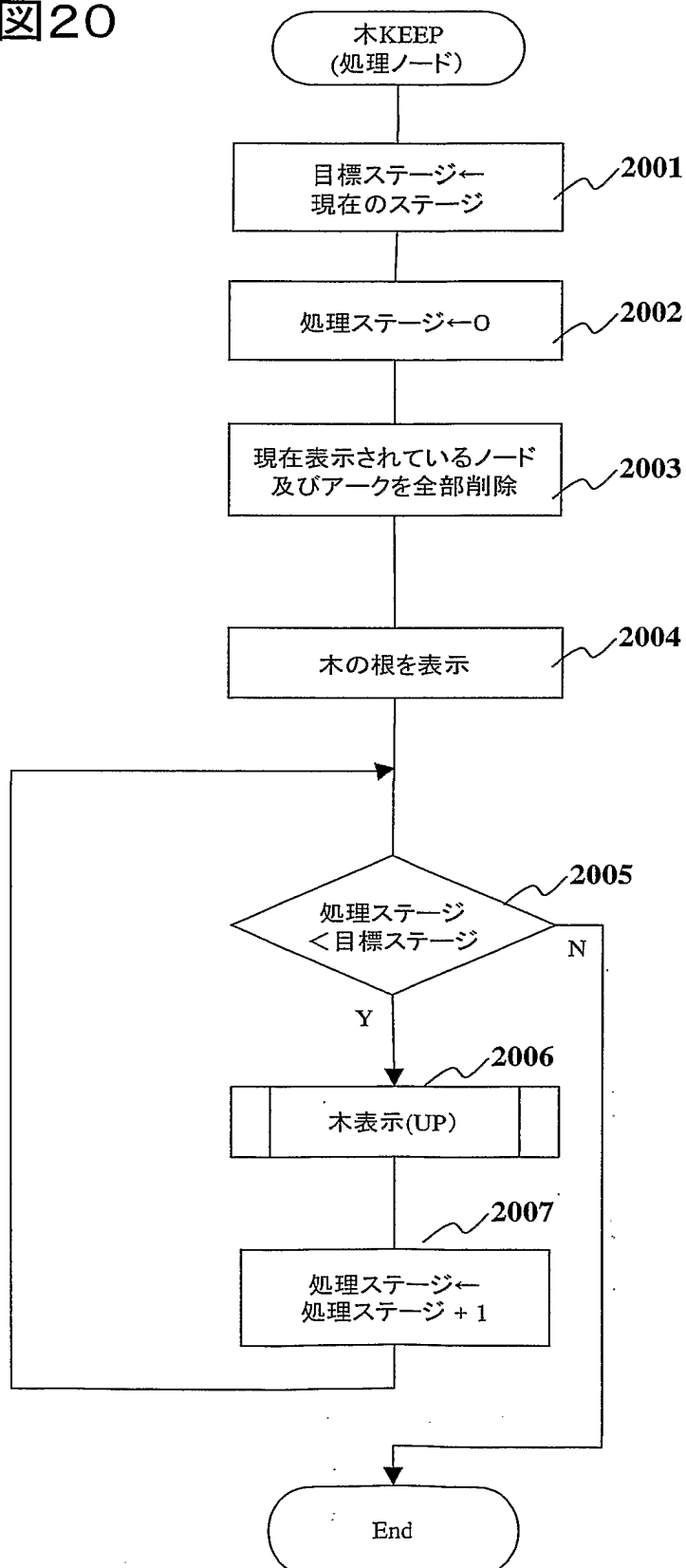


図21

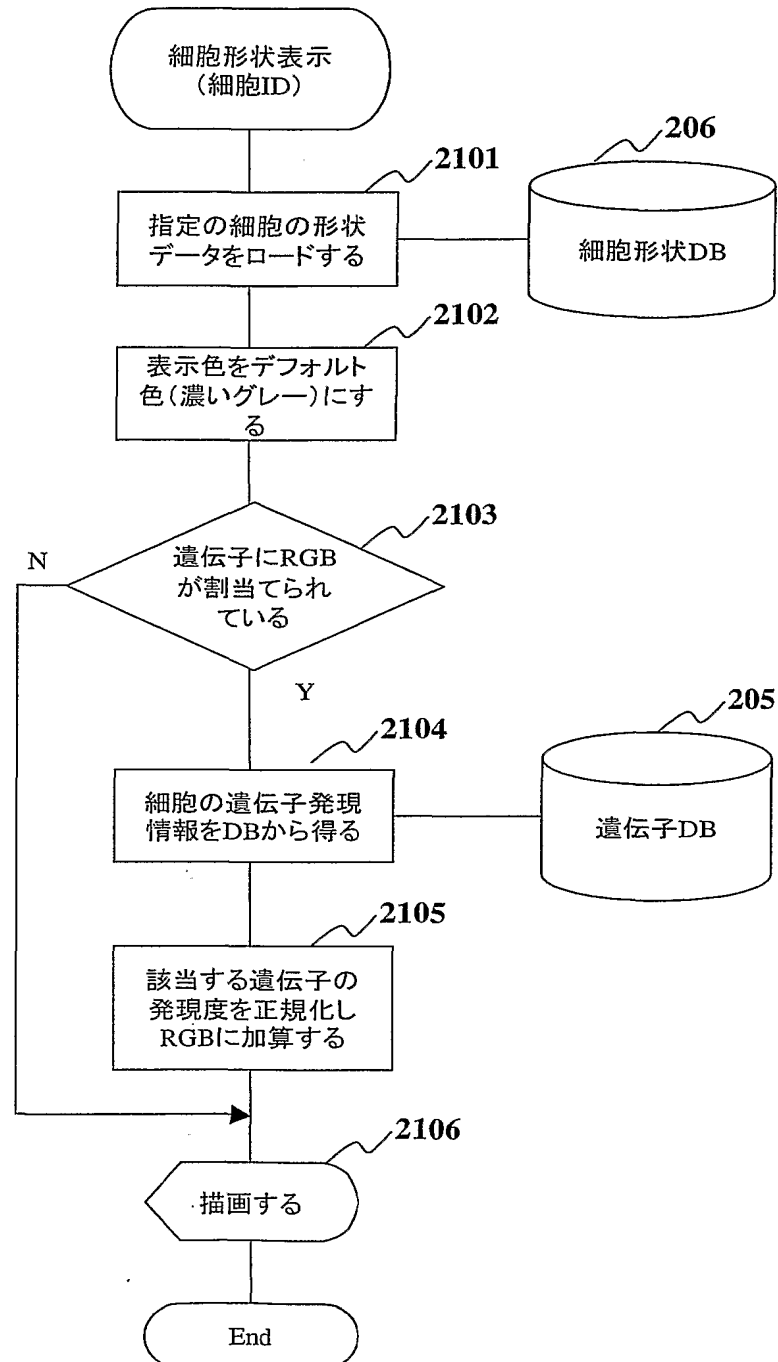


図22

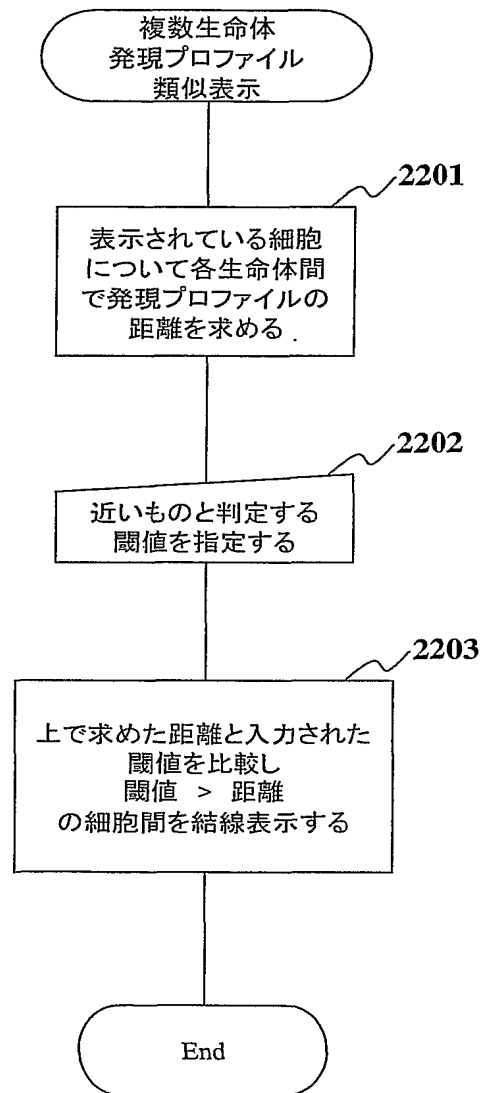


図23

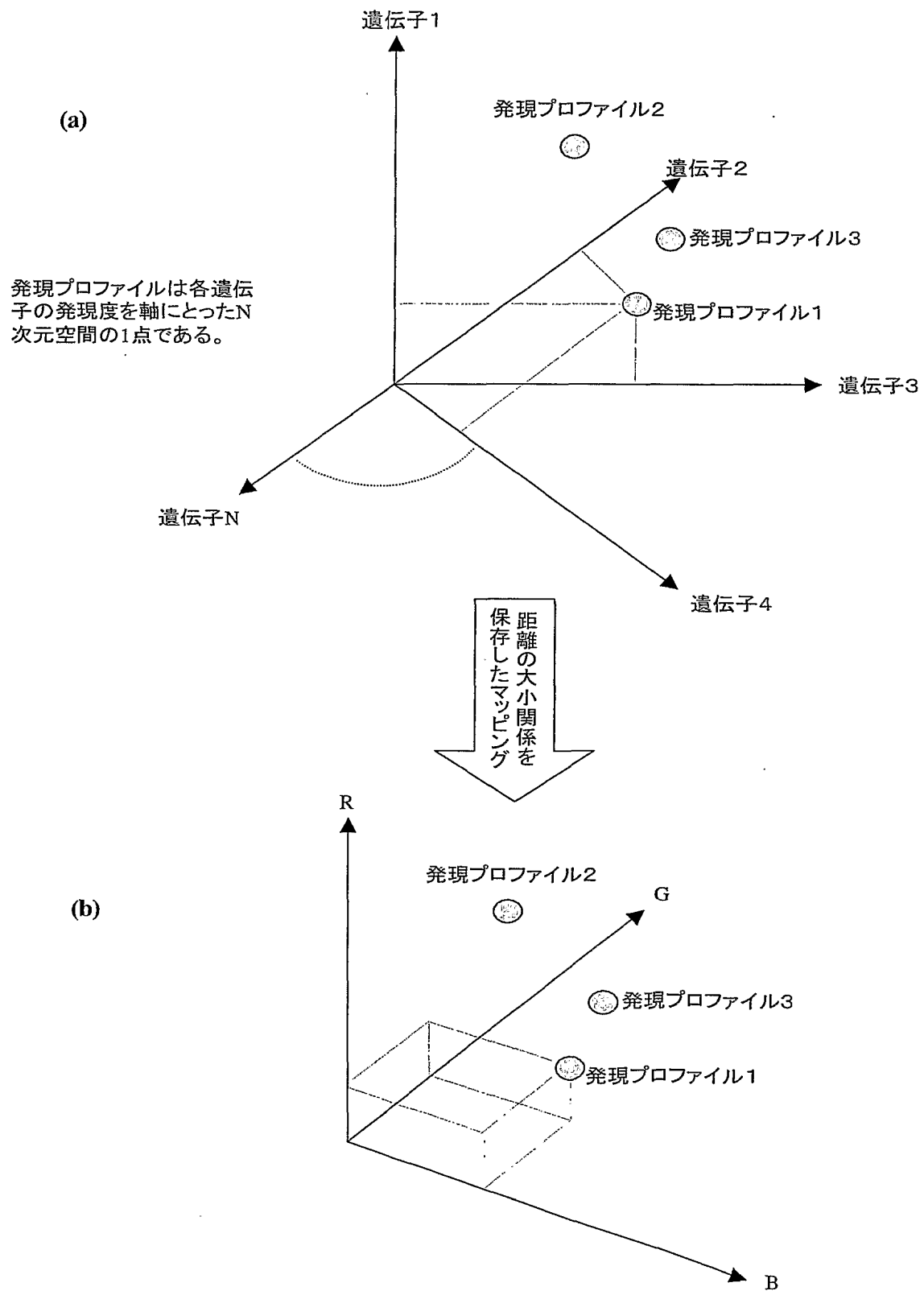


図24

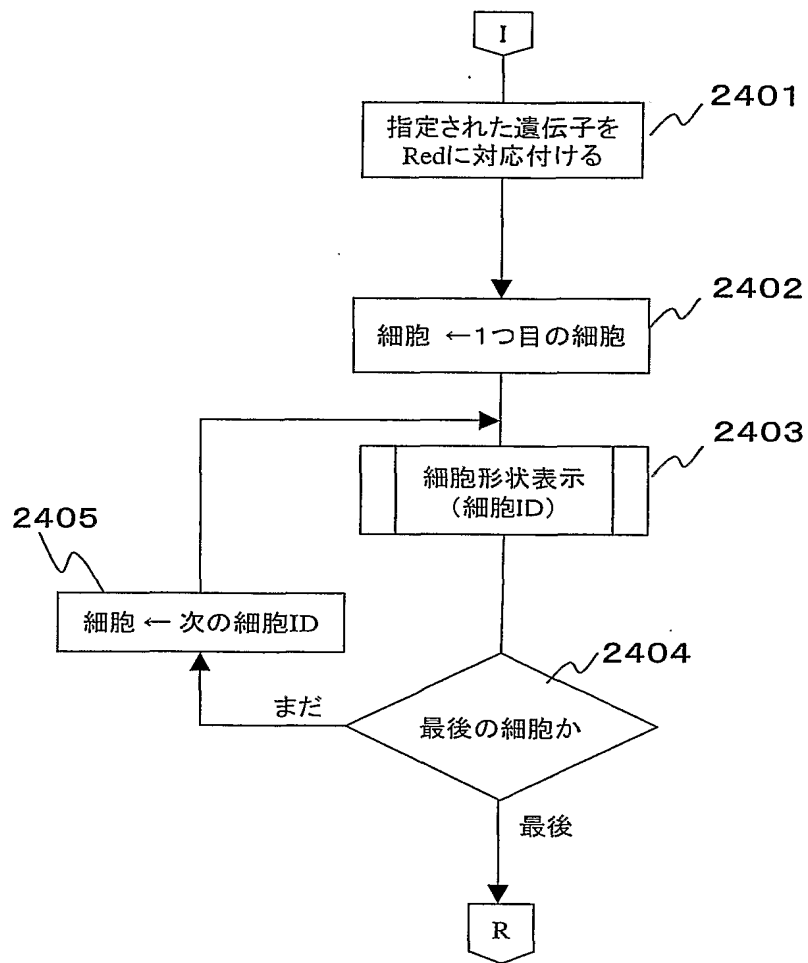


図25

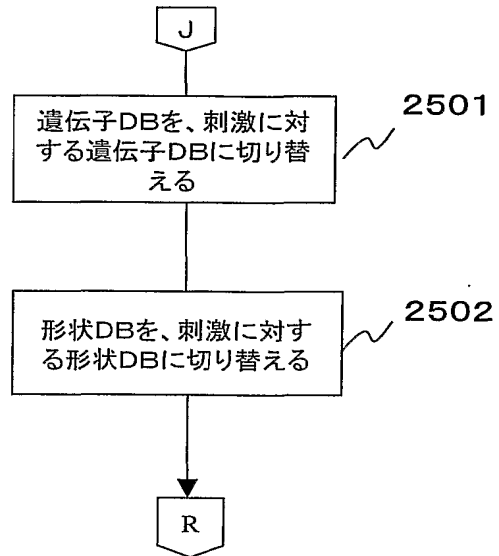


図 26

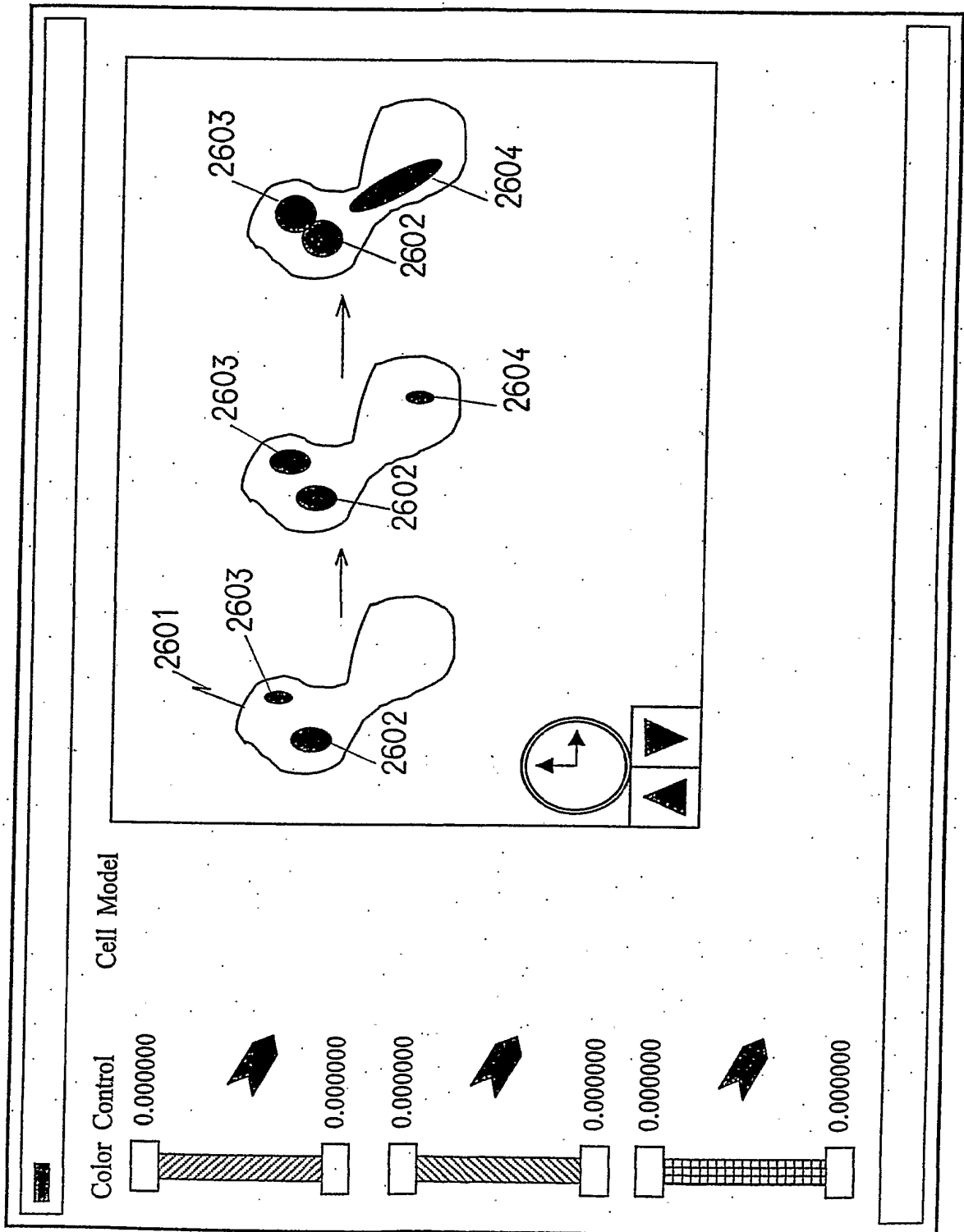


図 27

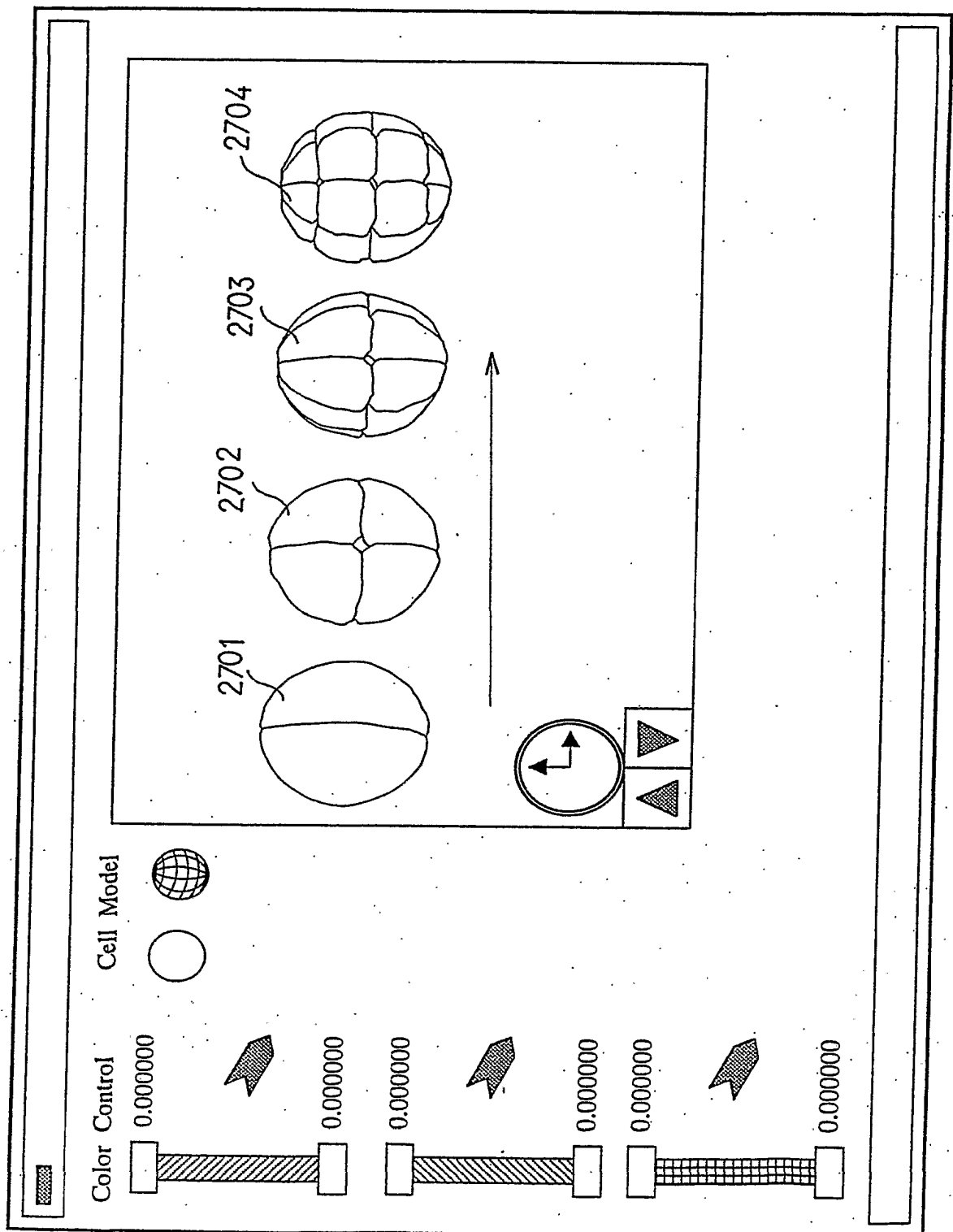


図 28

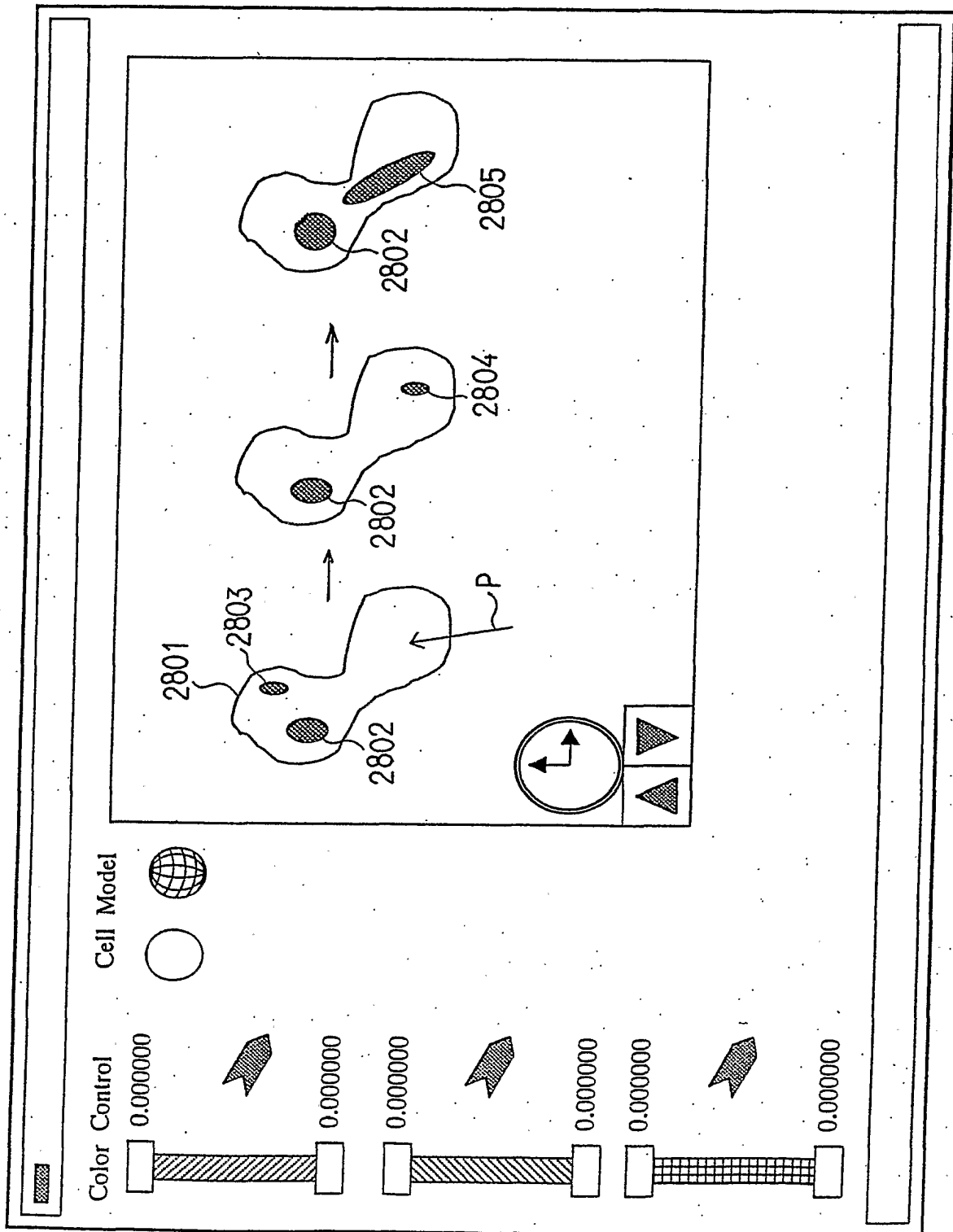


図 29

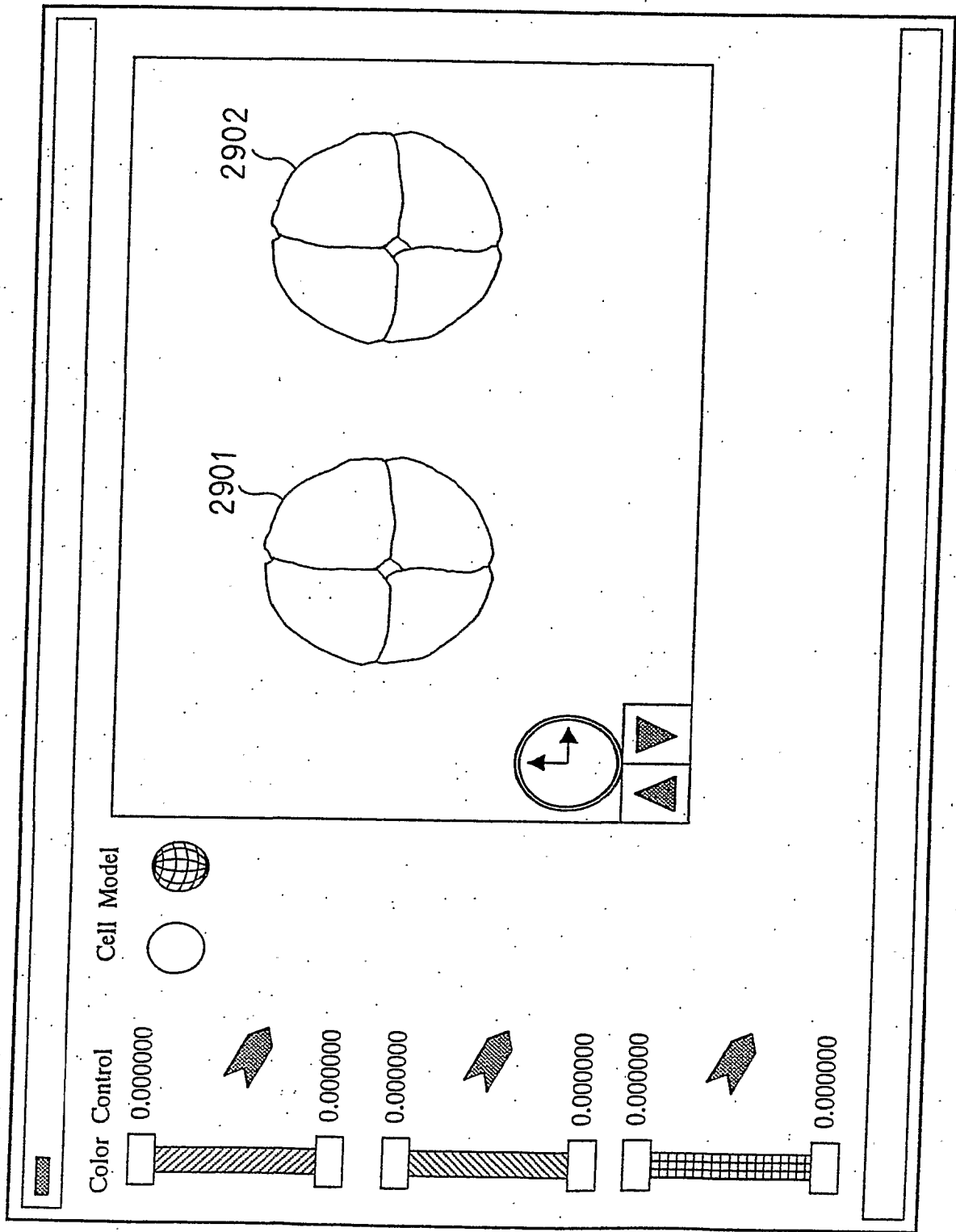


図 30

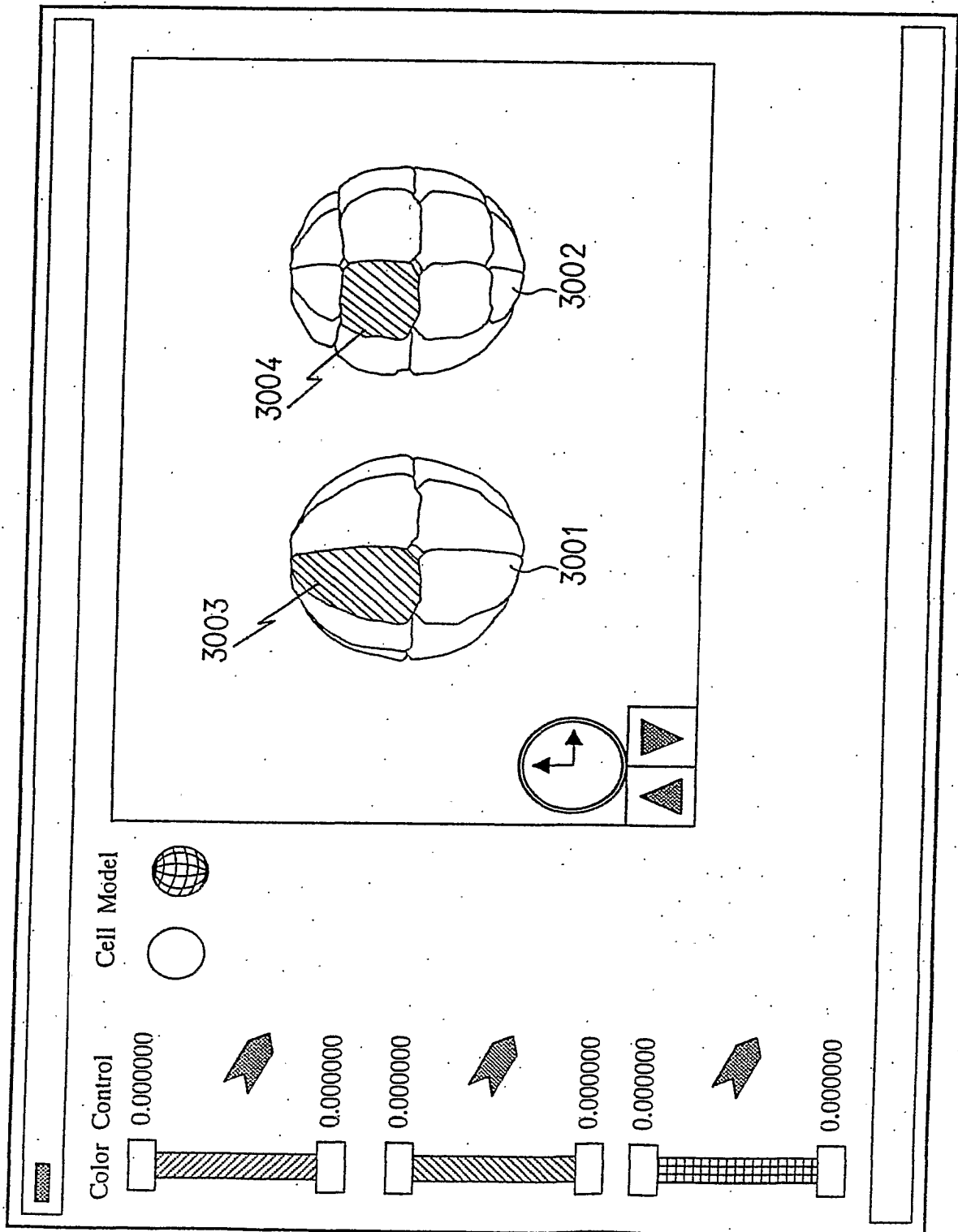


図 31

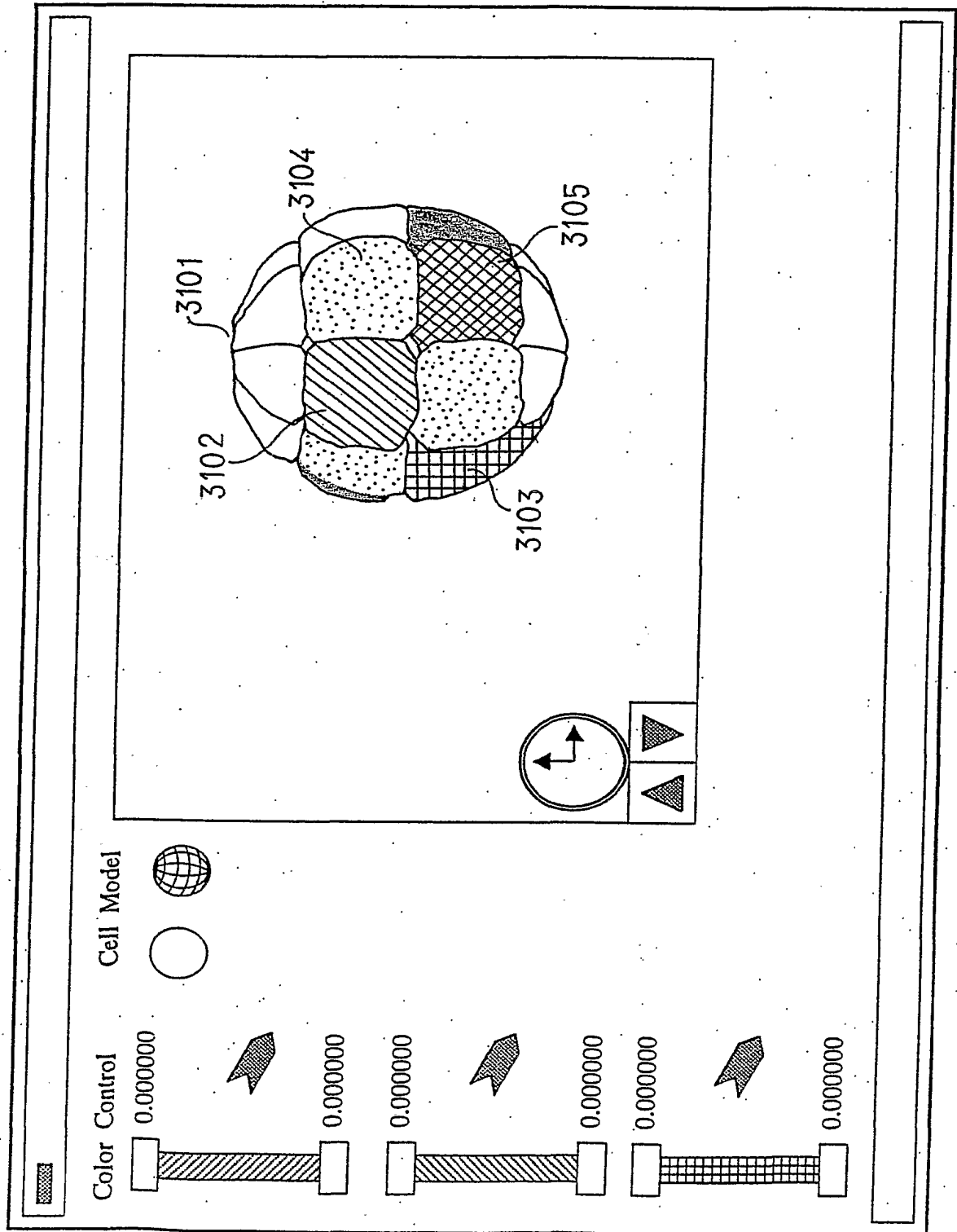


図 32

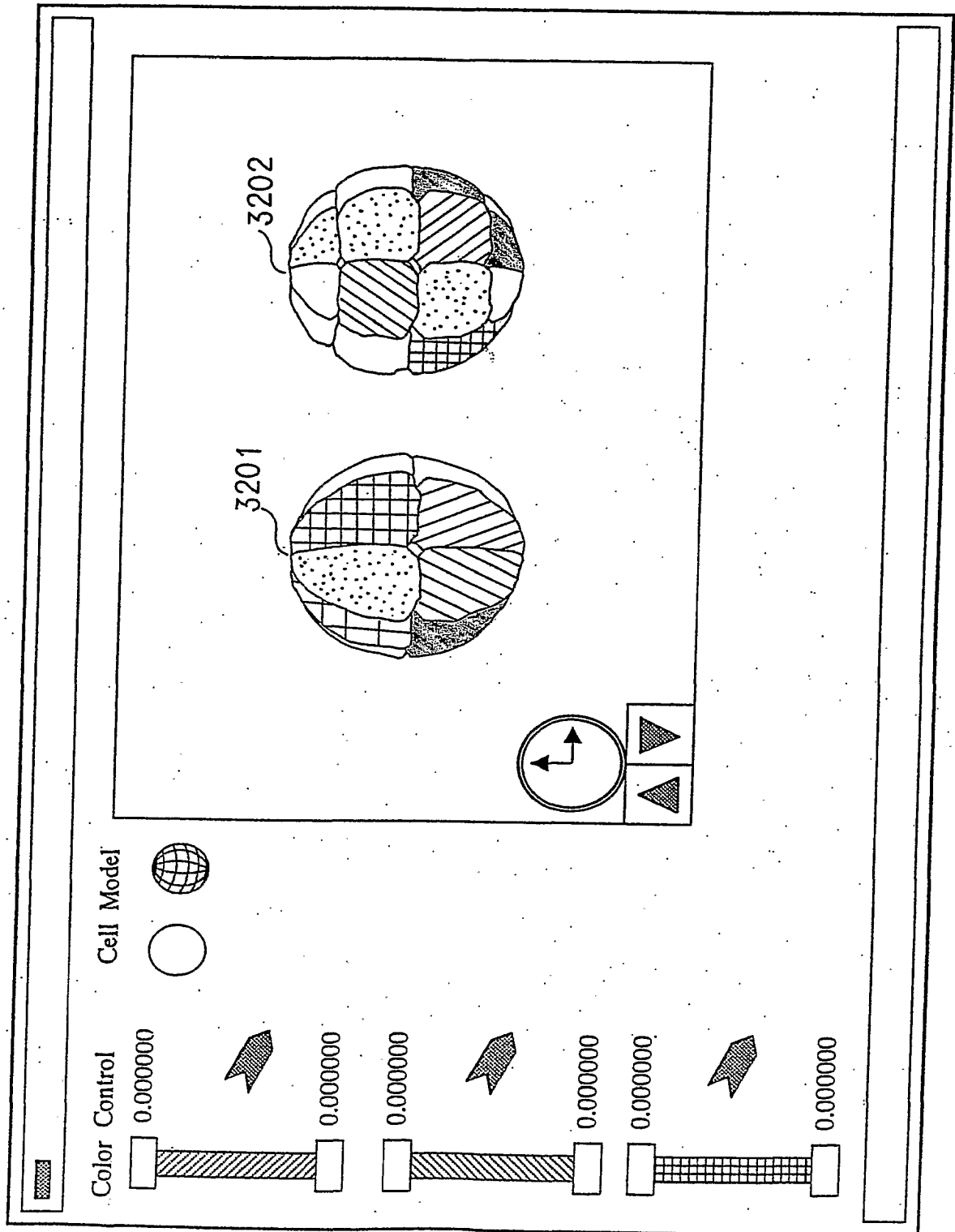


図 33

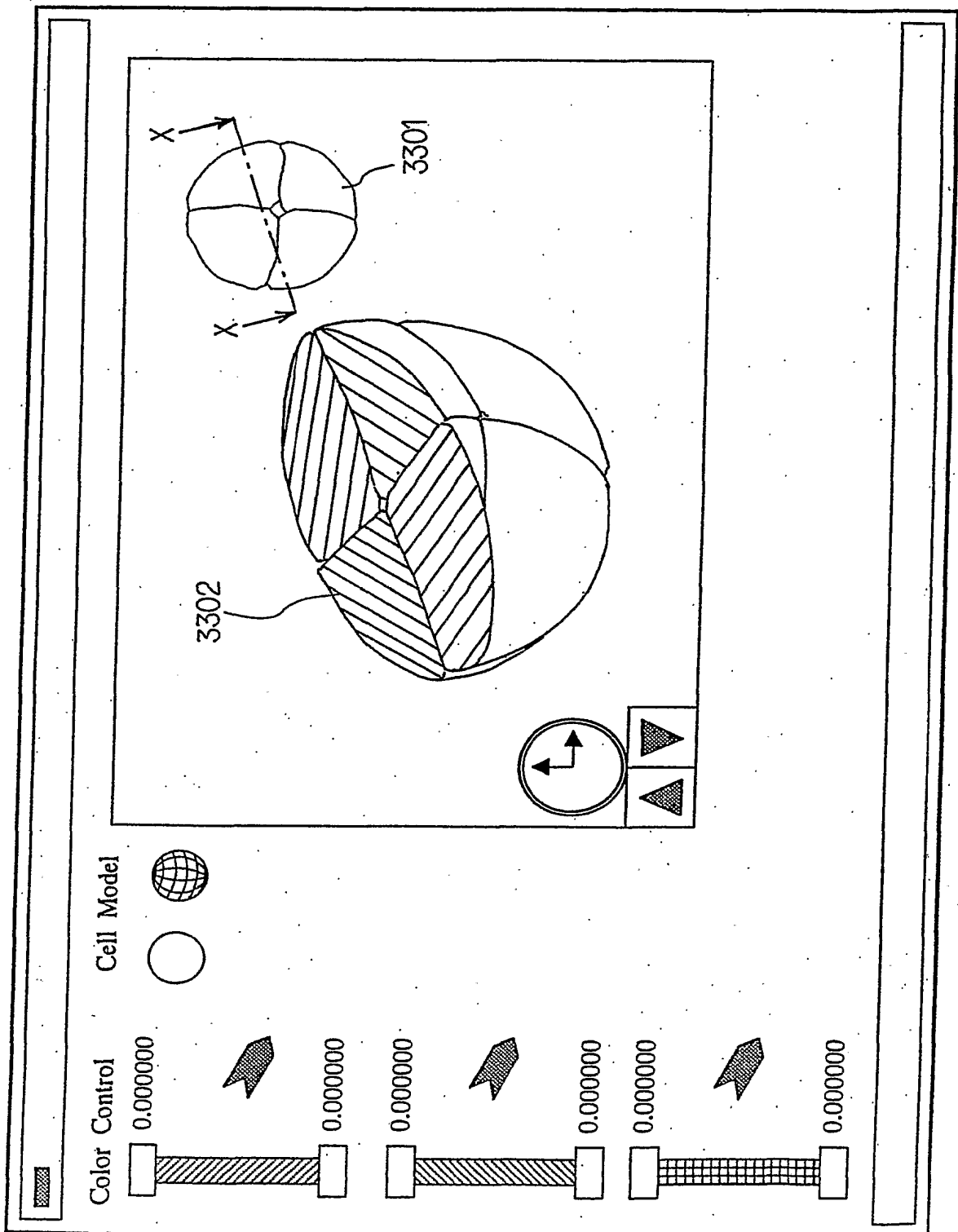


図 34

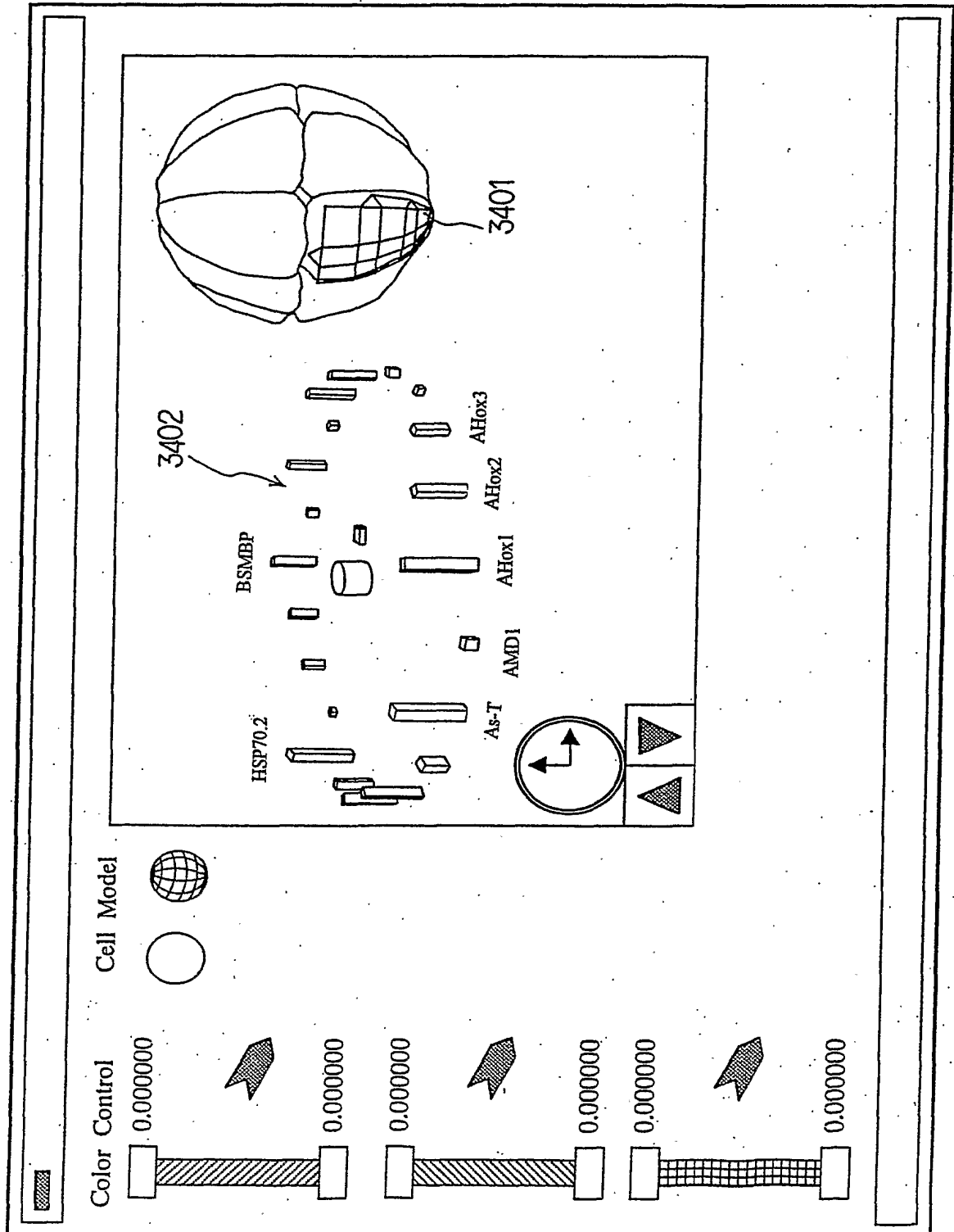


図 35

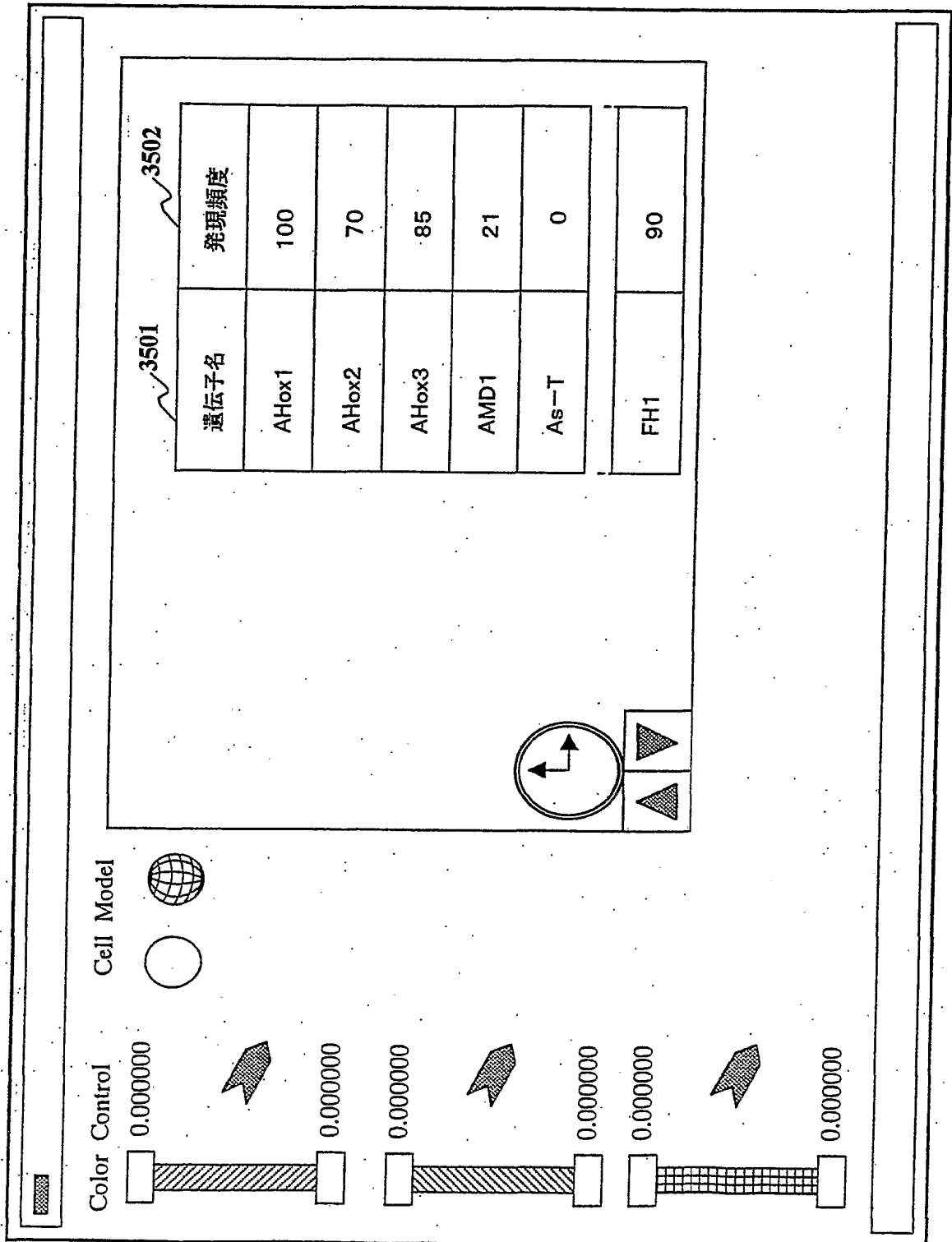


図 36

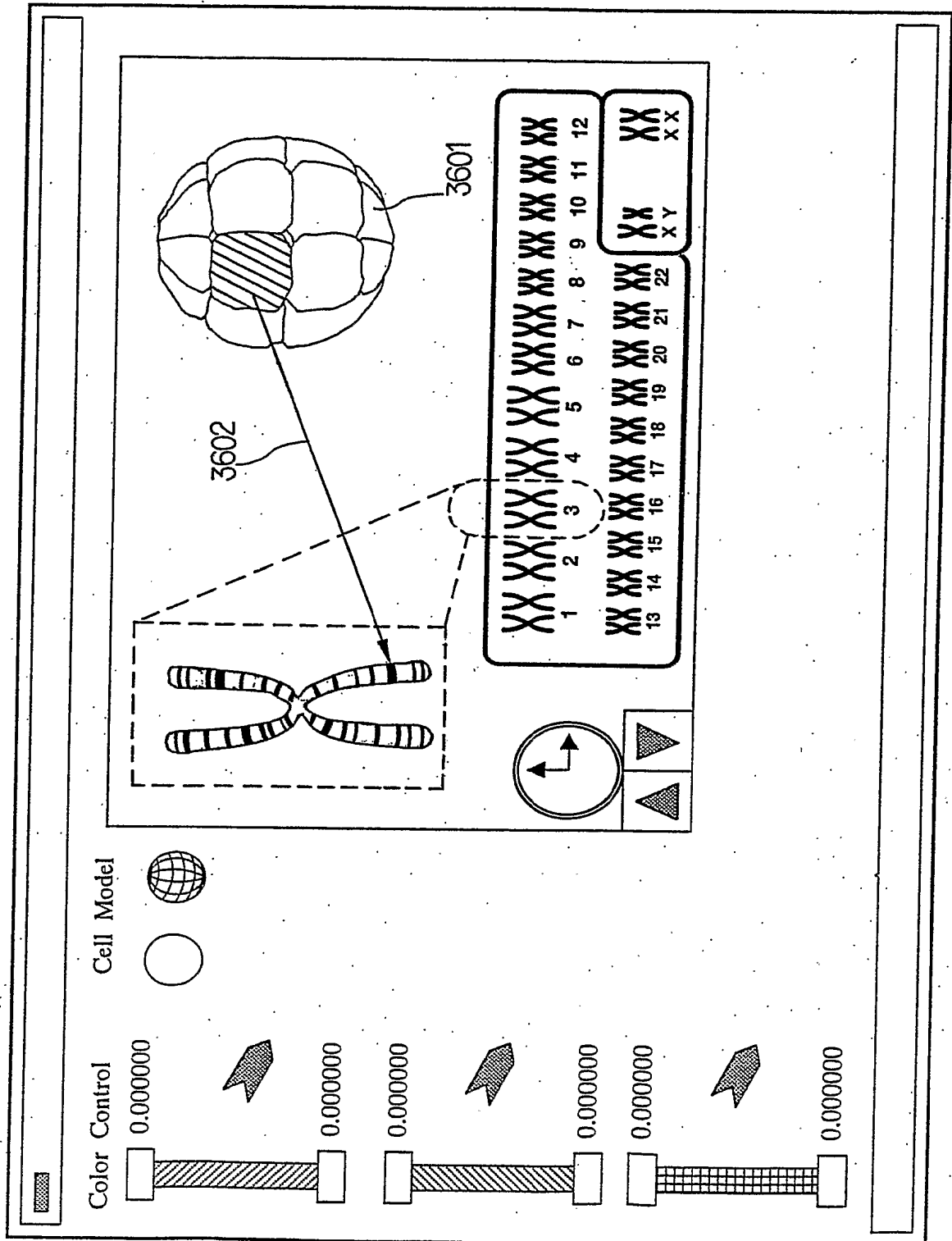


図37

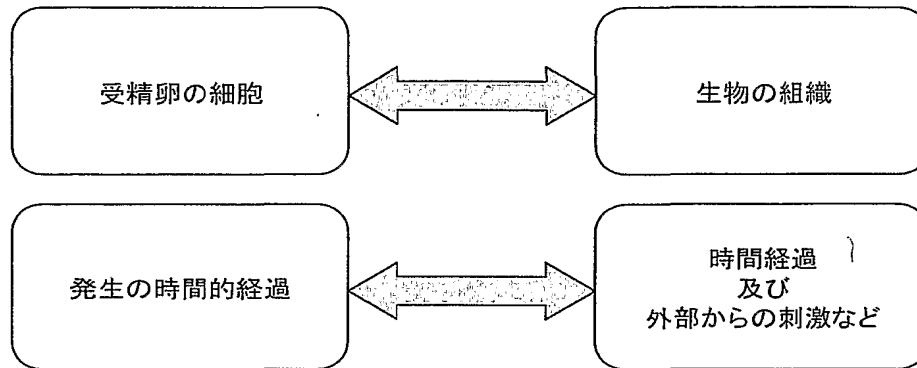


図38

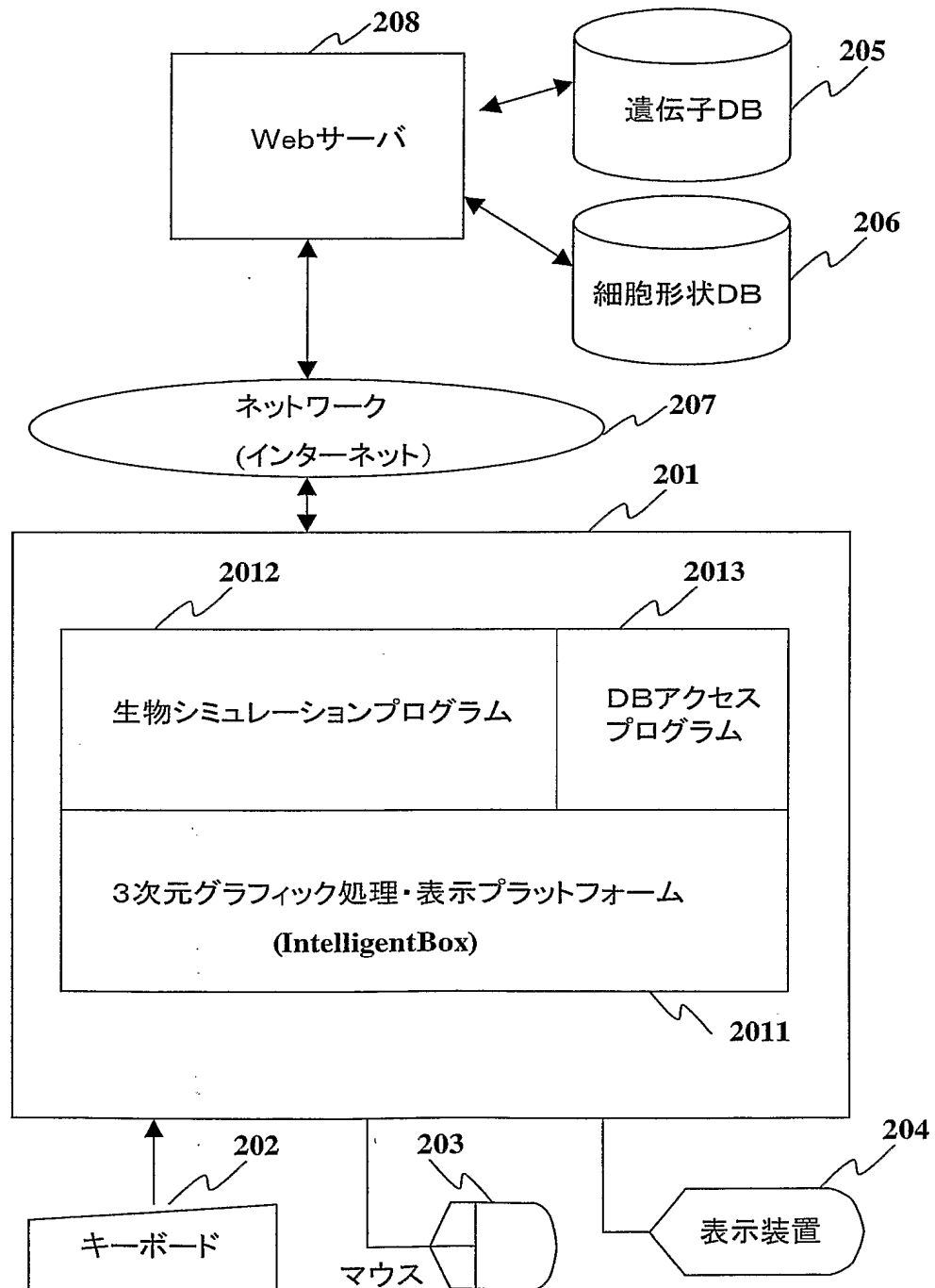
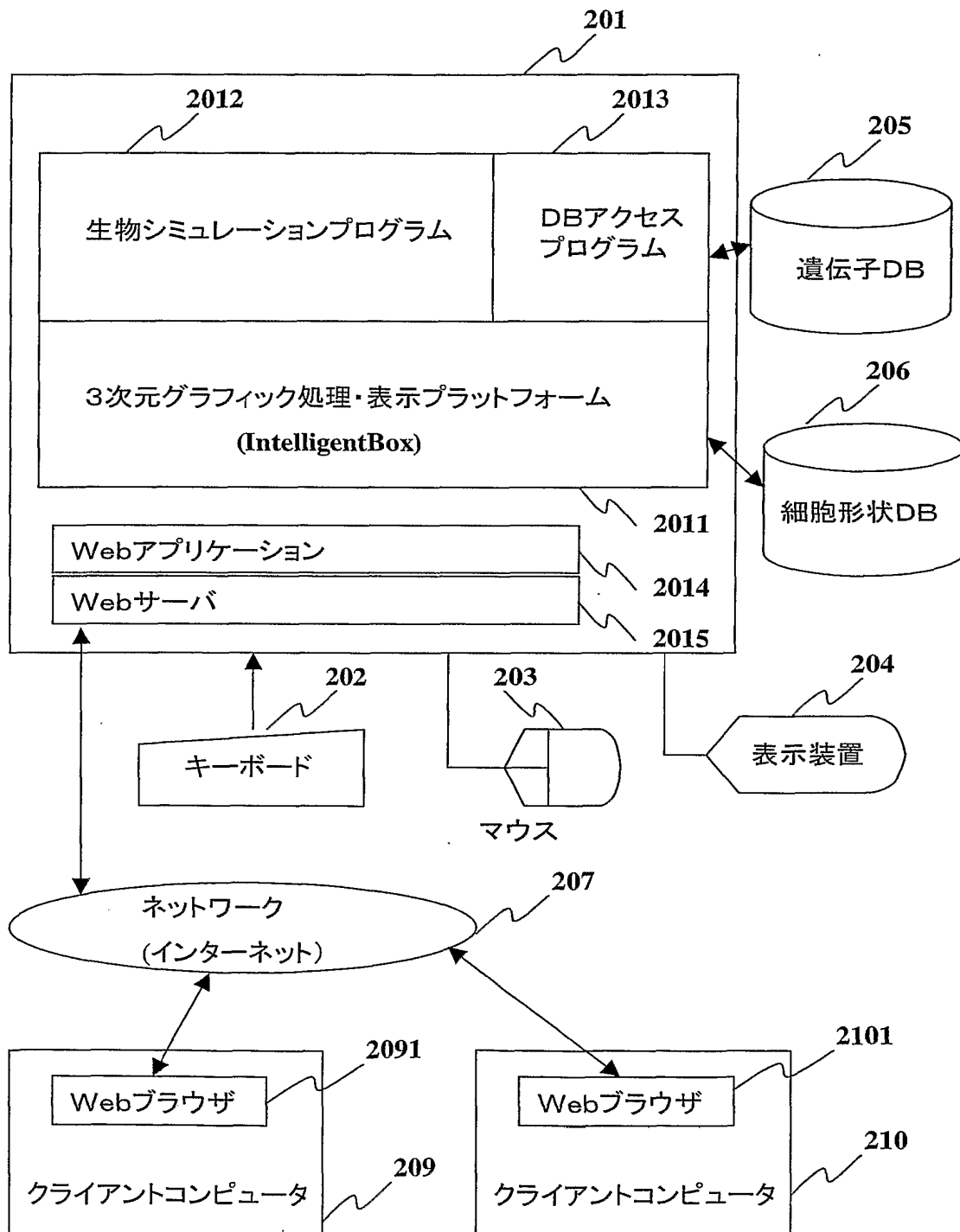


図39



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ G06T15/00, G06F17/30, G06F19/00, C12M1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ G06T15/00, G06F17/30, G06F19/00, C12M1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2000-163398 A (Sony Corporation), 16 June, 2000 (16.06.00), Par. Nos. [0030], [0047], [0050] Par. Nos. [0030], [0047], [0050] (Family: none)	1-4, 22 5-21
A	EP 0945519 A2 (Academia Sinica), 29 September, 1999 (29.09.99), Par. Nos. [0002], [0011] to [0013] & JP 2000-270899 A & US 6218114 B1	4, 5, 15
A	US 5598350 A (Fujitsu Limited, National Institute of Genetics), 28 January, 1997 (28.01.97), Full text; Figs. 1 to 12 & JP 07-274965 A & GB 2283840 A	10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 October, 2001 (05.10.01)Date of mailing of the international search report
16 October, 2001 (16.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06087

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 463951 A (Fujitsu Limited, National Institute of Genetics), 02 January, 1992 (02.01.92), page 3; Fig. 1 & JP 04-058879 A & AU 9179157 A & AU 9454989 A	4, 5, 15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G06T15/00, G06F17/30,
G06F19/00, C12M1/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G06T15/00, G06F17/30,
G06F19/00, C12M1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
日本国公開実用新案公報 1971-2001年
日本国登録実用新案公報 1994-2001年
日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JICSTファイル (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2000-163398 A (ソニー株式会社) 16. 6月. 2000 (16. 06. 00) 段落番号【0030】、【0047】、【0050】 段落番号【0030】、【0047】、【0050】 (ファミリーなし)	1-4, 22 5-21
A	EP 0945519 A2 (アカデミア・シニカ) 29. 9月. 1999 (29. 09. 99) 段落番号【0002】、【0011】-【0013】 & JP 2000-270899 A	4, 5, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 10. 01

国際調査報告の発送日

16.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松尾 俊介



5H

9749

電話番号 03-3581-1101 内線 3531

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	& US 6218114 B1 US 5598350 A (富士通株式会社, 国立遺伝学研究所 長) 28. 1月. 1997 (28. 01. 97) 全文, 第1-12図 & JP 07-274965 A & GB 2283840 A	10
	EP 463951 A (株式会社富士通, 国立遺伝子研究所 長) 2. 1月. 1992 (02. 01. 92) 第3頁, 第1図 & JP 04-058879 A & AU 9179157 A & AU 9454989 A	4, 5, 15